S. 485—528

Münch. med. Wschr.

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1 · *Verlag:* J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 · Fernsprecher 89 60 96

München • 20. März 1959 101. JAHRGANG Heft 12

INHALT

ORIGINALAUFSÄTZE UND VORTRÄGE

Forschung und Klinik

Für Praxis und Fortbildung

Fragekasten

Fortsetzung auf der Lasche



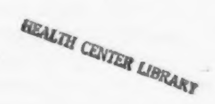


Mü
Schriftleitu
Der Verla
MÜNCHI
FORS
Aus der D
Zusamme
näher un
infectiosu
Das H
werden a
Die F
der mögli
kutiert u
suche Ste
Summary
exanthem
Munich.
The cl
in detail.
In Ki
Jahres d
das klin
multifor
doch in
them ab
häufiger
ersten S
gewonn
vom No
Dem Hir
ten ents
sen. u.
dem Be
thema-i
anstalte
chen (M
Mainz (
xander
In u
Exanthe
vier Pa
täglich
quenz a

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 20. MÄRZ 1959 **101. JAHRGANG · HEFT 12**



FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Marchionini*)

Zur Klinik des variablen infektiösen Exanthems

Beobachtungen anläßlich der Epidemie im Herbst 1958

von TH. NASEMANN, E. STETTWIESER und H. RÖCKL

Zusammenfassung: Es wird über 100 in München beobachtete und näher untersuchte Fälle des epidemisch aufgetretenen Exanthema infectiosum variabile berichtet.

Das Krankheitsbild und der Verlauf der Infektionskrankheit werden ausführlich beschrieben.

Die Fragen der Virusätiologie des infektiösen Exanthems und der möglichen Identität des letzteren mit den Ringelröteln wird diskutiert und zu den bisherigen Resultaten mehrerer Isolierungsversuche Stellung genommen.

Summary: The authors report on 100 closely investigated cases of exanthema infectiosum variabile which occurred epidemically in Munich.

The clinical picture and the course of the disease are described in detail.

The problem of viral aetiology of the infectious exanthema and its possible similarity to the so-called fifth malady is discussed. Hitherto obtained results of isolation tests are referred to.

Résumé: L'auteur rapporte 100 cas d'exanthema infectiosum variabile à forme épidémique observés et étudiés à Munich.

Il fait une description détaillée de l'aspect clinique et de l'évolution de cette maladie infectieuse.

Le problème de l'étiologie de Virus de l'exanthème infectieux et de l'identité possible de ce dernier avec l'erythème infectieux fait l'objet d'une discussion. Enfin les auteurs font connaître leur point de vue en ce qui concerne les résultats de plusieurs tentatives entreprises pour isoler ce virus.

In Kiel wurden in den letzten Julitagen des vergangenen Jahres die ersten Patienten mit einem Exanthem beobachtet, das klinisch Ähnlichkeiten mit dem Erythema exsudativum multiforme *(Hebra)* aufwies, dessen Symptomatologie aber doch in mehreren Punkten vom üblichen multiformen Erythem abwich. Da diese Krankheitsfälle in der Folgezeit immer häufiger auftraten, gab *Schirren sen.* im August 1958 einen ersten Situationsbericht an Hand der in Kiel und Umgebung gewonnenen Eindrücke. Die Epidemie breitete sich dann rasch vom Norden der Bundesrepublik nach Westen und Süden aus. Dem Hinweis von *Schirren sen.* folgten bald aus anderen Städten entsprechende Beobachtungen, u. a. aus Hamburg *(Schirren sen.* u. *Rohde* 1958), *(Kimmig, Rohde* u. *Hagenow* 1959), aus dem Bezirk Osnabrück-Münster (Kolloquium über die „Erythema-infectiosum-Epidemie" in Westfalen am 12. 11. 1958, veranstaltet von *P. Jordan)*, aus Düsseldorf *(Schreus* 1958), München *(Marchionini* u. *Nasemann* 1958 a, b, sowie *Munk* 1959), Mainz *(Theisen* 1958), Frankfurt *(Gans* 1959) und Berlin *(Alexander* 1959 und *Grimmer* 1959).

In unserer Klinik wurde der erste Fall des infektiösen Exanthems am 31. 10. 1958 gesehen. Am nächsten Tag folgten vier Patienten, in den daran anschließenden zwei Wochen täglich bis zu etwa 20 Exanthem-Fälle. Dann nahm die Frequenz ab und nach Ablauf eines Monats wurden von uns keine Neuerkrankungen mehr beobachtet. Aus der Gesamtheit unseres Krankengutes konnten 100 Fälle genauer durchuntersucht werden, über die wir im folgenden berichten werden.

Klinisches Bild:

Nach unterschiedlich häufig vorhandenen Prodromi von wenigen Tagen Dauer (s. u.) begannen die **Hauterscheinungen** in der Regel ziemlich plötzlich mit kleinen, etwa stecknadelkopfgroßen, hell- mitunter dunkelroten Flecken, die bald Linsengröße erreichten und dann nicht selten eine ausgesprochen urtikarielle Note erhielten. Oft vergrößerten sich die Flecken schon im Verlaufe weniger Stunden erheblich, z. B. auf Markstückgröße, konfluierten teilweise und führten mitunter bis zur Eruption von typischen Quaddeln, z. T. mit anämischem Hof. Bei sehr stark ausgeprägten Hautveränderungen und Neigung der Effloreszenzen zur Konfluenz bestanden am Kulminationspunkt urtikarielle, polyzyklische Platten bis zur Ausdehnung einer Handfläche, insbesondere im Bereich der Ober- und Unterarme, der Oberschenkel sowie des Gesichtes (Wangenpartien). Einzelne konfluierte Herde zeigten einen intensiv roten, urtikariellen Randsaum sowie leicht eingesunkene und angedeutet livide Zentren. In einigen Fällen war die exsudative Komponente so stark, daß es entweder zu massiven ödematösen Schwellungen (z. B. beider Arme) nach Art des Quinckeschen Ödems oder aber zur Bildung von Bläschen bzw.

walnußgroßen Blasen vor allem an den Armen und im Gesicht kam. Bei einigen Patienten traten neben roten Flecken mit und ohne urtikarieller Note ausgesprochene Quaddeln, Bläschen und Blasen, auch Petechien auf. So gut wie immer gingen die Hauterscheinungen mit stärkerem Juckreiz einher, der mitunter kurze Zeit vor der Manifestation des Exanthems einsetzte. Letzteres ist dem Charakter nach kein „Erythem". Wir möchten daher *Gans* (1959) beipflichten, wenn er von einem infektiösen variablen Exanthem spricht.

Schon nach wenigen Tagen zeigte die Exsudation eine deutliche Abnahme, die Quaddeln bildeten sich unter Hinterlassung anfänglich noch livider, später immer blasser werdender Flecke zurück. Zu feiner bis groblamellöser Schuppenbildung kam es vor allem im Anschluß an Blasen und Bläschen, außerdem bevorzugt im Bereich der konfluierten Herde an den unteren Extremitäten.

Etwa gleichzeitig mit dem Exanthem (zuweilen etwas vorher) kam es zur Ausbildung eines **Enanthems,** das sich auf Wangenschleimhaut, weichen und harten Gaumen, gelegentlich auch auf Tonsillen, Zunge und Lippen erstreckte. Bei mehreren Patienten sahen wir gleichzeitig aphthöse Veränderungen der Gingiva sowie weißliche, umschriebene, fibrinöse Beläge auf den Tonsillen und in deren Umgebung. Im Bereich des weichen und harten Gaumens war das Enanthem vorwiegend diffus, an Wangen- und Lippenschleimhaut mehr fleckförmig angeordnet. Hier und da fanden sich Petechien. Die Aphthen dürften aber wohl nur — wie auch der Lippenherpes — zufällig mit dem Exanthem vergesellschaftet gewesen, bzw. durch letzteres im Sinne eines provokatorischen Reizes induziert worden sein. Das Enanthem befiel folgende Schleimhautareale:

1. Bis linsengroße rote Makulae fanden sich:

auf der Zunge	8	an den Tonsillen	69
am harten Gaumen	8	an der Wangenschleimhaut	62
am weichen Gaumen	69	an den Lippen	28
an der Uvula	64	an der Gingiva	16

2. Petechien traten auf:

am harten Gaumen	1	an der Wangenschleimhaut	32
am weichen Gaumen	6		

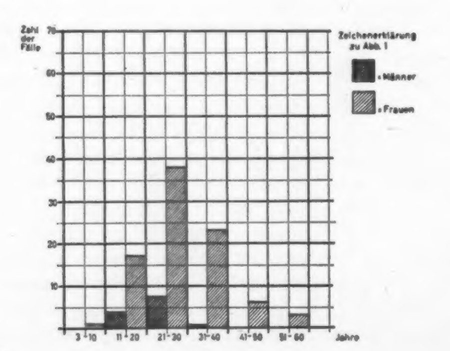
3. Zur Bläschenbildung kam es:

an der Wangenschleimhaut	4	an den Lippen	2

4. Aphthen wurden festgestellt:

an der Wangenschleimhaut	3	an der Gingiva	1
an der Lippenschleimhaut	1		

Insgesamt sahen wir wesentlich mehr Erkrankungen bei Frauen als bei Männern. Das Verhältnis betrug etwa 4:1. Von den 100 genauer untersuchten Patienten waren 88 weiblichen (zwischen 3 und 62 Jahren) und 12 männlichen Geschlechts (zwischen 13 und 38 Jahren). Die Verteilung der Altersgruppen zeigt Abb. 1.



Der graphischen Darstellung ist zu entnehmen, daß bei Männern und Frauen die **Altersgruppen** von 21—30 Jahren am häufigsten von dem Exanthem befallen waren; es folgten die Altersgruppen von 11—20 Jahren bei Männern und diejenigen von 31—40 Jahren bei Frauen. Ausdrücklich betont sei, daß wir das Exanthem weder bei Säuglingen und Kleinstkindern noch bei älteren Männern auftreten sahen.

Als *Prodromalerscheinungen* beobachteten wir — meist 1—3 Tage vorher — Rhinitis, Bronchitis, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Herpes labialis, Durchfälle, Abgeschlagenheit (reduziertes Allgemeinbefinden) und Pruritus, und zwar in folgender Häufigkeit:

	Fälle	
Rhinitis	40	(vereinzelt bis zu 14 Tage vorher)
Bronchitis	20	
Halsschmerzen	20	
Kopfschmerzen	23	
Herpes labialis	7	(bis zu 3 Wochen vorher)
Durchfälle	7	(1—3 Tage vorher)
Abgeschlagenheit	15	(1—2 Tage vorher)
Pruritus	11	(1—2 Tage vorher, aber auch nur Stunden vorher)

Die Hauterscheinungen begannen	bei Patienten
im Gesicht	13
an den Handrücken	19
an den Armen	39
am Oberkörper	7
an den Beinen	13

Die Ausbreitung des Exanthems erfolgte durchwegs sehr schnell, innerhalb von

12 Stunden	bei 33 Patienten
24 Stunden	bei 35 Patienten
48 Stunden	bei 18 Patienten

und in mehr als 48 Stunden (höchstens bis zu 5 Tagen) bei 14 Pat.

Fast stets ging das Exanthem mit starkem Juckreiz einher. Sehr heftig war der Pruritus in 85, mäßig ausgeprägt in 13 und kaum bzw. gar nicht vorhanden in 2 Fällen.

Die **Lokalisation** wies gewisse Regelmäßigkeiten auf. Bevorzugt befallen wurden Arme, Handrücken, Oberschenkel und Gesicht. Von den 100 untersuchten Fällen ließ sich folgende Aufstellung über den Befall der verschiedenen Körpergegenden machen:

Körperteil	befallen bei Patienten
Gesicht	62
Retroaurikulargegend	56
Stamm (oft nur partiell)	87
Arme	100
Handrücken	77
Handteller	46
Oberschenkel	100
Unterschenkel	64
Fußsohlen	36

Die Aussaat der Makulae und Urtizae erfolgte z. T. unterschiedlich dicht. Abb. 2 auf S. 508 zeigt beispielsweise sehr dichtstehende Effloreszenzen im Bereich von Oberschenkeln und Gesäß, mehr isolierte, zerstreute Flecken und Quaddeln am Rücken und in den Kniekehlen.

Bläschen- und Blasenbildung trat bevorzugt an den Streckseiten der Unterarme auf. Diesen stärksten Grad der Exsudation beobachteten wir insgesamt bei 6 Patienten. Abb. 3 auf S. 508 zeigt Bläschen und Blasen am Unterarm einer Frau, wie sie etwa — wenn man vom Gesamtprozeß absieht — dem Bilde einer akuten bullösen Dermatitis entsprächen.

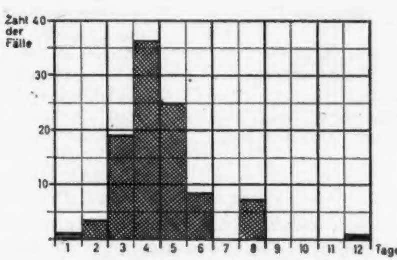


Abb. 4: Beginn der Rückbildung der Hauterscheinungen.

Die Bestanddauer des Exanthems (meist 8 bis 20 Tage) war unterschiedlich lang. Der Beginn der Rückbildung der Hauterscheinungen ist aus Abb. 4 zu entnehmen, die vollständige Erscheinungsfreiheit aus Abb. 5.

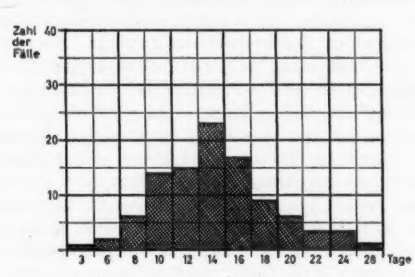


Abb. 5: Dauer des Exanthems.

Störungen des Allgemeinbefindens während des Exanthems in Form von Müdigkeit, Schwindelgefühl, Abgeschlagenheit stellten wir neunmal, **Halsschmerzen** viermal und **Schüttelfrost** zweimal fest. **Febrile Temperaturen** wiesen von unseren 100 Kranken nur 4 auf, davon bis 38° C 2 Fälle und je ein Fall bis 39° bzw. 40° C.

Bei **Kindern** war der Verlauf insgesamt etwas leichter. Die Abheilung setzte rascher ein. Bei einem Kind war das Exanthem bereits nach 3 Tagen völlig verschwunden. Eine unserer Patientinnen hatte 4 Wochen vor Ausbruch des Exanthems entbunden und stillte das Kind weiter ohne jede Unterbrechung. Der Säugling erkrankte nicht.

Im Sinne eines isomorphen Reizeffektes (Köbner-Phänomen, Auftreten spezifischer Hauteffloreszenzen an der Stelle unspezifischer äußerer Reize) sahen wir an **Druckstellen** (z. B. Gürtelgegend) besonders zahlreiche, z. T. konfluierte Quaddeln und Flecke. Bei einer Patientin, die Injektionen in den rechten Oberschenkel erhalten hatte, traten an dieser Stelle etwa handflächengroße urtikarielle Effloreszenzen auf.

Nennenswerte Schwellungen der Lymphknoten, eine Vergrößerung der Leber oder Milz konnten wir bei keinem unserer Patienten beobachten. Serumeiweißlabilitätsteste und Harnuntersuchungen (Eiweiß, Zucker, Sediment, Urobilinogen) verliefen negativ.

Bei 44 Kranken prüften wir die **Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit** (nach Westergren). Normale Werte wiesen 18, leicht beschleunigte Reaktionen (bis maximal: 20/50) 26 Patienten auf. Nur bei 16 von den 26 Fällen mit erhöhter Senkungsreaktion war es möglich, die BSG 1—3 Wochen nach Abklingen des Exanthems zu kontrollieren. Dabei zeigte sich achtmal ein Rückgang zu normalen Werten.

Die **Serumeiweißelektrophorese** konnte bei 18 Fällen ausgeführt werden. Bei 4 Patienten ergab sich eine relative γ-Globulinerhöhung zwischen 24 und 30,8 rel. %. Sonst zeigten sich keine Abweichungen von der Norm.

Bei der Untersuchung des **Blutbildes** wurden in den meisten Fällen normale bis gering erhöhte Gesamtleukozytenwerte gefunden. Während des Exanthems wurde bei 33 (I), nach der Abheilung bei 9 (II) Patienten der Blutstatus kontrolliert.

a) Leukozyten:

	2000 —3000	3000 —4000	4000 —6000	6000 —8000	8000 —10 000	über 10 000
I:	1	5	9	10	5	3
II:	1	2	4	2	0	0

Höchster Leukozytenwert: 12 400
Niedrigster Leukozytenwert: 2 100.
Geringgradige Linksverschiebung bei 8 Fällen.

b) Eosinophile Granulozyten:

	bis 2%	2—4%	4—6%	6—8%	über 8%
I:	8	10	5	2	2
II:	6	1	0	2	0

Eosinophilen-Höchstwert: 13%
Insgesamt: bei einem Teil der Fälle leichte Eosinophilie.

c) Lymphozyten:

	bis 20%	20—30%	30—40%	40—50%	über 50%
I:	10	11	7	4	1
II:	0	1	6	1	1

Niedrigster Lymphozytenwert: 12%
Höchster Lymphozytenwert: 54%.

Therapie.

Zur Behandlung des variablen Exanthems wurden fünf verschiedene Verfahren angewandt:

1. Antihistaminika und Lokalbehandlung (Zinkschüttelmixtur mit und ohne Tumenolzusatz);
2. nur Antihistaminika;
3. nur Salizylate;
4. Salizylate und Antihistaminika, dazu Lokaltherapie;
5. Salizylate und Antihistaminika.

Hinsichtlich der Schnelligkeit der Abheilung fanden sich zwischen diesen 5 Gruppen keine Unterschiede. Die Wirkung der getroffenen Maßnahmen war rein symptomatisch: Linderung des Juckreizes, Austrocknung der Bläschen.

Ein Patient, der wegen einer sehr ausgedehnten Alopecia areata Delphicort erhielt, erkrankte während dieser Kur an einem typischen Exanthem. Zur Zeit der Eruption wurden 20 mg Delphicort pro die verabreicht. Das Exanthem blieb in diesem Falle jedoch relativ unterschwellig, ein Juckreiz trat nicht auf. Möglicherweise läßt sich dieser Effekt auf die Delphicort-Zufuhr (Triamcinolon) zurückführen.

Bezüglich der **Epidemiologie** gaben 9 Patienten an, daß Arbeitskollegen einen „Bläschenausschlag" bereits gehabt hätten. Bei 7 Patienten waren Familienmitglieder 1—3 Tage vorher oder nachher erkrankt, in 2 Fällen trat bei Mutter und Tochter am gleichen Tag das Exanthem auf.

Histologie

Bei 5 Fällen wurden Probeexzisionen vorgenommen, und zwar bei 3 Patienten von Hautveränderungen im Bereich des Oberarmes und bei 2 Patienten aus Effloreszenzen des Unterarmes.

Histologisch zeigten sich keine typischen Veränderungen. Neben zum Teil nur geringfügigen, mitunter etwas stärker ausgeprägten, perivaskulären, aus Rundzellen, Histiozyten und Leukozyten bestehenden Infiltraten fand sich eine wechselnd starke ödematöse Durchtränkung des oberen Koriums und ein gleichfalls unterschiedlich starkes inter- und intrazelluläres Ödem im unteren Teil des Stratum spinosum. Bei stärkerer exsudativer Komponente ist eine intraepidermale Bläschen-

bildung, wie wir sie ähnlich beim Ekzem finden können, zu beobachten.

Das Epithel zeigte vereinzelt Mitosen, nirgends aber intranukleäre oder zytoplasmatische Einschlußkörper. Auch in zahlreichen Ultraschnitten fanden wir bei elektronenoptischer Analyse keine Einschlußgebilde. — Im Korium, vor allem in den perivaskulären Infiltraten, sieht man gelegentlich vermehrt Eosinophile. Der obere Plexus zeigt eine deutliche Hyperämie. Wie *Grimmer* (1959) betont, tritt mitunter der petechiale Charakter der Veränderungen in Form von Blutungen ins Gewebe in den Vordergrund. Manche Faserzüge von glatter Muskulatur sind homogen (nicht schollig) verquollen *(Greither* 1958).

Zur Frage der Identität des Exanthems mit schon bekannten Krankheitsbildern.

Das von Ende Juli bis Anfang Dezember in Westdeutschland epidemisch aufgetretene Exanthem hat ohne Zweifel mit dem Erythema infectiosum acutum (Megalerythema infectiosum, Ringelröteln, fünfte Krankheit) mehr Ähnlichkeit als mit allen anderen akuten infektiösen Exanthemen (z. B. Masern, Scharlach, Rubeolen, Echo*)-Exanthemen). Der Meinung der Autoren, die schon jetzt die Identität von Ringelröteln und dem hier beschriebenen Exanthem bejahen (z. B. *Schreus,* 1958 und *Grimmer,* 1959) steht die Ansicht jener gegenüber, die zunächst diese Identität noch bezweifeln und verschiedene Ursachen der beiden Krankheitsbilder für möglich halten (z. B. *Theisen* 1958, *Alexander* 1959 und *Gans* 1959). *Gans* meint, das Exanthem ginge über den Rahmen eines Erythems hinaus und schlägt vorerst den nicht präjudizierenden (und hier gleichfalls benutzten) Namen „Exanthema infectiosum variabile" vor. Uns scheint dieser Terminus im Hinblick auf die noch nicht endgültig geklärte Ätiologie der Krankheit recht glücklich gewählt zu sein. Die Hauterscheinungen variieren zwischen Flecken mit und ohne urtikarielle Note, Petechien, ausgesprochene Quaddeln, Bläschen und Blasen. Dazu kommen die Schleimhautveränderungen. An der **Infektiosität** des Exanthems dürfte kein Zweifel bestehen. Allein in Berlin wird die Zahl der Erkrankungen auf über 40 000 geschätzt *(Grimmer* 1959).

Die Gesamtzahl der Erkrankungsfälle in Berlin und Westdeutschland zusammen kann nicht einmal annäherungsweise angegeben werden. Genaue Zahlen werden auch später nicht zu ermitteln sein, da für das variable infektiöse Exanthem keine Meldepflicht bestand und besteht. Die geographische Ausdehnung der Epidemie war beträchtlich. Bemerkenswert war ihre schnelle Ausbreitung kurz vor dem Verebben. In Mainz *(Theisen* 1958*)* erreichte sie ihren Kulminationspunkt in der Mitte der ersten Novemberwoche, in München lag letzterer 3 bis 5 Tage später, und in Berlin wurde der erste Fall am 25. 10. 1958 diagnostiziert *(Alexander* 1959*)*, so daß der dortige Gipfel auch etwa in derselben Zeit wie in Mainz oder München vermutet werden darf. Diese Tatsache hat ihre wahrscheinliche Ursache in den modernen Verkehrsverhältnissen.

Auch die Befürworter einer Identität des variablen Exanthems mit dem Erythema infectiosum (E. inf.) betonen, daß zwischen der Epidemie von 1958 und früheren En- und Epidemien einige Unterschiede bestehen. Daß im Auftreten von Infektionskrankheiten durch gewisse Umwandlungen des Erregers im Sinne des genius epidemicus (z. B. durch mutative Vorgänge) Verlaufsunterschiede vorkommen können, ist lange bekannt. Auch für Mutationen in der Hierarchie der Virusarten gibt es zahlreiche Beispiele. Das variable Exanthem als eine Formvariante des E. inf. anzusehen, die durch Mutation des Erregers bedingt wurde, ist demnach keine abwegige Vorstellung. Der Beweis hierfür ist jedoch vorerst noch schwer zu erbringen, da der Erreger des E. infect. bis heute nicht annähernd so gut untersucht ist wie andere Virusarten (etwa das Vakzinevirus oder das Poliomyelitisvirus).

Schreus (1958) stellte die Abweichungen des variablen Exanthems vom üblichen E. inf. wie folgt zusammen:

1. große geographische Ausdehnung,
2. hohe Erkrankungsziffern,
3. bevorzugter Befall von Erwachsenen,
4. mehr Erkrankungen bei Frauen als bei Männern und Kindern,
5. Juckreiz,
6. vereinzelt hohes Fieber und Ödeme,
7. Blasen an den Extremitäten, teilweise zusammenfließend,
8. Exantheme auch an Palmae und Plantae,
9. Leukozytosen von 7000 bis 22 000,
10. Eosinophilie zwischen 5 und 10%.

Wie auch unsere klinischen Daten zeigen, sind Leukozytosen und Eosinophilien keineswegs regelmäßig zu finden. Bei der Mehrzahl der Fälle treten keine charakteristischen Veränderungen im Blutbild auf.

Das klinische Bild des Exanthems weicht vom üblichen E. inf., wie es u. a. von *Korting* (1951) beschrieben wurde (siehe auch zusammenfassende Literaturübersicht bei *Kornlner* (1959), nicht nur hinsichtlich der Blasenbildung an den Extremitäten, des starken Juckreizes, des Mitbefalls von Plantae und Palmae sowie der überwiegenden Erkrankung von Erwachsenen ab, sondern auch in der im Vordergrund stehenden kleinfleckigen Note des Exanthems und dem Mitergriffenwerden des Mund-Kinn-Dreiecks *(Alexander* 1959): keine Blässe dieses Dreiecks. *Möbus* (1954) weist jedoch auf Grund seiner Beobachtungen an 84 E. inf.-Fällen, die er im ersten Halbjahr 1953 machte, darauf hin, daß es leichte und atypische Verläufe ohne Figurenbildung gibt und daß beim E. inf. nicht immer alle drei Stadien (Gesichtsröte, Morbilloid, Erythema gyratum) voll ausgeprägt sein müssen. Das Springen des Exanthems, das *Korting* (1951) hervorhob, konnten wir bei einigen unserer Fälle beobachten. Der Juckreiz, der beim variablen Exanthem meist heftig ist, wurde früher nicht erwähnt (auch bei Epidemien der jüngeren Vergangenheit nicht, z. B. Milwaukee *[Fox* und *Clark,* 1947*]*, oder als relativ gering bezeichnet. Auch *Rille* hat den Pruritus anläßlich der Grazer Epidemie von 1888/89 nicht beschrieben. Interessant ist der Hinweis von *Gans* (1959), daß bei einem Fall von variablem Exanthem ein E. inf. in der Anamnese sicher ermittelt wurde. Masern, Röteln und Scharlach finden sich oft in der Anamnese von Exanthem-Patienten. Bei letzteren verläuft das Auslöschphänomen nach *Schultz-Charlton* sowohl mit Scharlachimmun- als auch mit Normalserum negativ *(Gans* 1959*)*.

Differentialdiagnostisch läßt sich das variable Exanthem recht gut von Masern, Röteln, Scharlach und vom Erythema exsudativum multiforme abgrenzen. Bei Masern finden sich meist die typischen Koplikschen Flecken an der Mundschleimhaut, und die Allgemeinerscheinungen sind oft schwerer. Die behaarte Kopfhaut kann bei Masern Effloreszenzen aufweisen. Bei Röteln sind in der Regel die Nackenlymphknoten angeschwollen. Auch kommt livide Verfärbung der Hautveränderungen bei Rubeolen nicht vor, ebenfalls keine urtikariellen Veränderungen an den Extremitäten. Der Scharlach führt nicht zu einer pityriasiformen, sondern zu einer groblamellären Schuppung. Eine typische Himbeerzunge wird beim variablen Exanthem nicht gesehen. In der Regel ist bei letzterem das Allgemeinbefinden sehr wenig gestört, beim Scharlach sind schwere Verläufe häufiger. Das Erythema exsudativum multiforme befällt fast nie das Gesicht, andererseits fehlen beim variablen Exanthem die typischen Kokarden. Das Erythema anulare centrifugum Darier ist eintöniger, hat einen anderen Verlauf und führt nicht zu stärkeren urtikariellen Veränderungen. Über die Differentialdiagnose zwischen E. inf. und anderen akuten Exanthemen siehe u. a. bei *Walther* (1949), *Möbus* (1954), *Exposito* (1956) und *Korntner* (1959). Das petechiale Enanthem beim Exanthema infectiosum variabile erinnert an dasjenige bei der infektiösen Mononukleose. Die Paul Bunnelsche Reaktion ist jedoch bei den in Berlin von *Alexander* (1959) untersuchten Exanthem-Fällen stets negativ gewesen. Das Exanthema subitum entfällt bei differentialdiagnostischen Erwägungen wohl am ehesten, da es einen kürzeren Verlauf hat, nicht zu Quaddel- und Blaseneruptionen führt und meist Säuglinge und Kleinkinder befällt. Wir sahen in unserem Krankengut keine Säuglinge. *Paschke* (1959) beobachtete jedoch eine typische Erkrankung bei einem 3 Monate alten Kind.

Zur Virusätiologie:

Die Vermutung, daß es sich bei dem Erreger des Exanthema variabile um ein Virus handeln könne, lag nahe, da Erscheinungsbild und Verlauf denen anderer bekannter Virusexantheme ähneln. Besonders trat die Frage hervor, ob das von *Werner* (1957, 1958) anläßlich einer E. inf.-Epidemie in Reading (Pennsylvanien) isolierte Virus auch der Erreger des epidemisch aufgetretenen Exanthems von 1958 sein kann.

Werner (1957, 1958) gelang es, in Gewebekulturen von

*) „Echo" = „Enteric cytopathogenic human orphan"-Virus.

Affennieren-Epithel ein zytopathogenes Agens in Passagen zu züchten. In den infizierten Zellen entwickelten sich zum Teil intranukleäre Einschlüsse. Besonders charakteristisch war die Bildung polynukleärer Riesenzellen in den beimpften Kulturen. Auch in Explantaten von menschlichen Amnionzellen konnte das Virus — wenn auch nicht so gut — zur Vermehrung gebracht werden und rief einen zytopathogenen Effekt hervor. Da elektronenoptische Untersuchungen Partikel mit einem Durchmesser von etwa 100 mμ aufzeigten, in den Zellkulturen Riesenzellen entstanden und Neutralisationsversuche mit E. inf.- und Masern-Seren eine engere serologische Beziehung nachwiesen, meinte *Werner*, daß Masern- und Ringelröteln-Virus der Antigenähnlichkeit und der etwa gleichen Größe wegen in dieselbe Erregergruppe gehören, bzw. das letztere dem Masernvirus nahestehen muß.

Die Inkubationszeit der Masern ist streng normiert und beträgt 9—11 Tage. Das E. inf. soll eine Inkubationsdauer von 6—10 (17) Tagen haben, und für das variable Exanthem glaubt *Alexander* (1959) eine Inkubationszeit von 8 Tagen beobachtet zu haben. Mit einer kürzeren Zeit muß jedoch möglicherweise gerechnet werden. Bei 7 Fällen stellten wir fest, daß deren Angehörige 1—3 Tage vorher erkrankten und als Infektionsquellen durchaus in Betracht zu ziehen waren.

Das Masernvirus wird allgemein als stärker kontagiös als das E. inf.-Virus angesehen. Dem letzteren wird eine äußerst geringe Kontagiosität zugesprochen *(Korting* [1951], *Greither* [1958]*)*. Das variable Exanthem kann bei der Ausdehnung, die die Epidemie von 1958 nahm, nur durch einen Erreger verursacht werden, der hinsichtlich der Kontagiosität mindestens dem Masernvirus entsprechen muß.

Die ersten **mikrobiologischen Untersuchungen** an Hand von Material, das von Exanthempatienten stammte, führten *Schirren sen.* u. *Rohde* (1958) durch. Sie isolierten zunächst aus Mundabstrichen Herpes simplex-Virus, das jedoch nicht als Erreger des Exanthems in Betracht kam. Später berichteten *Kimmig, Rohde* u. *Hagenow* (1959) über die Isolierung eines zytopathogenen Agens in Affennieren-Zellkulturen aus dem Stuhl von Exanthemkranken. In analoger Weise gelang auch die Anzüchtung des Agens in Hühnerfibroblasten-Kulturen, in denen außerdem Einschlußkörper beobachtet wurden. Das isolierte Agens ist jedoch von den Autoren noch nicht näher charakterisiert worden.

Aus Material, das von Exanthempatienten unserer Klinik stammte (Rachenspülwasser, Frischblut, Stuhlproben), konnte *Munk* (1959) in Affennieren-Zellkulturen mehrfach ein zytopathogenes Agens isolieren, das sich in fortlaufenden Passagen weiterzüchten ließ. Die Zugehörigkeit dieses Agens zur Echo-Virusgruppe hält *Munk* im Hinblick auf die Art der Vermehrung desselben in den Zellkulturen und die morphologischen Veränderungen, die letztere dabei durchmachen, für erwiesen. Das isolierte Virus konnte nicht auf Mäusesäuglingen gezüchtet werden. Mit Seren verschiedener Exanthempatienten konnte das zytopathogene Agens in der Kultur einwandfrei neutralisiert werden, andererseits gelang es auch, von verschiedenen Patienten isolierte Viren mit dem Serum eines Kranken zu neutralisieren.

Mit Hilfe des Neutralisationstests und definierter Testseren (aus USA bezogen) führte *Munk* Typenbestimmungen durch, die ergaben, daß die isolierten Viren dem Echo-Virus vom Typ 4 entsprachen. Versuche, die dieses Resultat erhärten sollen, sind noch im Gange. Experimentelle Einzelheiten siehe bei *Munk* u. *Nasemann* (1959).

In den letzten Jahren wurden teils morbilliforme, teils rubeoliforme Exantheme mehrfach bei Infektionen durch Virusarten der Echo-Gruppe beobachtet. Bisher traten Hautveränderungen nur nach Befall mit den Echo-Virus-Typen 4, 6, 9 und 16 auf. Die dabei bisher beschriebenen Exanthem-Verläufe waren teils Rash-artig, teils von etwas längerem Bestand (3—4 Tage), stets uncharakteristisch, zum Teil mit Schleimhautveränderungen (Petechien) und nervösen Störungen verbunden. Vor allem das Echo-9-Exanthem geht oft mit einer abakteriellen Meningitis einher (Details siehe u. a. bei *Wissler* u. *Krech* [1957]). Die bisher beobachteten Echo-Exantheme entsprechen im Erscheinungsbild jedoch nicht völlig dem hier geschilderten Exanthem. Es bleibt demnach zu klären, ob das von *Munk* (1959) isolierte Virus mit dem bekannten Echo-Virus-Typ 4 völlig identisch ist (oder nur eng verwandt) oder welche anderen Faktoren den vom Echo-4-Exanthem abweichenden Verlauf bedingt haben.

Alexander (1959) denkt an die Beteiligung allergisch-hyperergischer Vorgänge, und zwar der öfter vorhandenen Eosinophilie und der guten therapeutischen Ansprechbarkeit auf Cortison wegen. Er fand in der Anamnese seiner Patienten allerdings nur in 8,1% der Fälle Hinweise auf schon früher vorhandene Allergien. Bei einigen seiner Kranken war außerdem das Phänomen von Rumpel-Leede positiv, so daß auch an eine toxische Kapillarschädigung gedacht werden muß.

Noch schwieriger zu klären wird die Frage sein, ob das variable infektiöse Exanthem und das Erythema infectiosum Formvarianten einer Krankheit sind, evtl. beide durch Echo-Viren hervorgerufen, oder ob es sich um zwei völlig verschiedene Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Erregern handelt.

Über die bis heute bekannten Daten der Echo-Exantheme orientiert eine Literaturübersicht von *Nasemann* u. *Wolf* (1959), über die Klinik des Erythema infectiosum und das Exanthema subitum eine Zusammenstellung von *Korntner* (1959).

Die von *Werner* (1957, 1958) aus Material von E. inf.-Fällen und von *Munk* (1959) aus Material von Kranken der Exanthem-Epidemie des Jahres 1958 isolierten Virusarten unterscheiden sich erheblich voneinander. An der Zugehörigkeit des von *Munk* isolierten Virus zur Echo-Gruppe besteht kein Zweifel. Die Echo-Viren sind aber erheblich kleiner als 100 mμ, verursachen keine intranukleären Einschlüsse und induzieren nicht die Bildung von Riesenzellen. Diese Kriterien eignen aber dem von *Werner* isolierten masernähnlichen Virus.

Bei der **elektronenoptischen Durchsicht** von Dünnschnitten (Einbettung kleiner Exzisate aus Hauteffloreszenzen in Methacrylat nach Fixation in 1%iger gepufferter Osmiumsäure, Herstellung der Schnitte mit dem Sjöstrandschen Ultramikrotom) sahen wir in den Zellen des Stratum spinosum zahlreiche kleine Granula mit einem Durchmesser von etwa 30 mμ. Ob letztere mit dem in der Gewebekultur isolierten Echo-Virus identisch sind, soll die Untersuchung weiterer Schnitte zeigen, die zur Zeit von infizierten Epithelzellen aus Affennieren-Kulturen angefertigt werden. Die morphologischen Resultate dieser Versuche werden an anderer Stelle publiziert.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß an unserer Klinik durchgeführte Versuche, Kaninchen, weiße Mäuse und Bruteier mit Material von Exanthempatienten zu infizieren, sämtlich mißlangen. Ausstrichpräparate von Bläschenflüssigkeit (aus frischen Bläschen der Kranken) die nach *Herzberg, Paschen* sowie *Morosov* gefärbt wurden, zeigten keine Strukturen, die als Viruselementarkörper hätten angesprochen werden können. Auch elektronenmikroskopisch konnten im Bläscheninhalt an Hand von Tupfpräparaten keine Viruselemente aufgefunden werden.

Nach Beendigung der virologischen Arbeiten wird *Munk* einen Abschlußbericht erstellen. Von Interesse wird sein, ob spätere serologische Reihenuntersuchungen Auskunft darüber geben können, ob außer dem manifesten (evtl. rudimentär ausgeprägten) Exanthem auch inapparente Verläufe der Infektion vorkommen.

Schrifttum: Alexander, M.: Ärztl. Wschr., 14 (1959), S. 28. — Exposito, L.: Rev. cub. Pediat., 28 (1956), S. 453. — Fox, M. J. and Clark, J. M.: Amer. J. Dis. Childr., 73 (1947), S. 453. — Gans, O.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 46. — Greither, A.: in „Dermatologie und Venerologie" (Gottron-Schönfeld), Bd. II, Teil 1, S. 463. G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1958). — Grimmer, H.: Z. Haut- Geschlechtskrankh., 26 (1959). — Kimmig, J., Rohde, B. u. Hagenow, J.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 12. — Korntner, I.: Zur Virusätiologie des Erythema infectiosum acutum und des Exanthema subitum. Diss. München (1959). — Korting, G. W.: Dermat. Wschr., 124 (1951), S. 785. — Marchionini, A. u. Nasemann, Th.: M.-Kurse ärztl. Fortbild. (1958), S.. 473. — Marchionini, A. u. Nasemann, Th.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1871. — Möbus, L.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 9 (1954), S. 780. — Munk, K.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 179. — Munk, K. u. Nasemann, Th.: Klin. Wschr. (im Druck). — Nasemann, Th. u. Wolf, I.: Hautarzt (im Druck). — Paschke, R.: Med. Klin., 54 (1959), S. 135. — Rille, J. H.: Lehrbuch der Hautkrankheiten. Jena (1902). — Schirren, sen., C. G.: Schleswig-Holst. Ärztebl., H. 8 (1958). — Schirren, sen., C. G. u. Rohde, B.: Med. Klin., 53 (1958), S. 2053. — Schreus, H. Th.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 2165. — Theisen, H.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 142. — Walther, K.: Dermat. Wschr. (1949), S. 178. — Werner, G. H.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 49. — Werner, G. H., Brachmann, P. S., Ketler, A., Scully, J. u. Rake, G.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 67 (1957), S. 338. — Wissler, H. u. Krech, U.: Praxis, 46 (1957), S. 1128.

Anschr. d. Verff.: Doz. Dr. med. Th. Nasemann, Doz. Dr. med. H. Röckl u. Dr. med. E. Stettwieser, München 15, Dermatologische Universitäts-Klinik, Frauenlobstr. 9.

DK 616.511 - 022.16 - 02

Aus der Dermatologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. *K. W. Kalkoff*) und dem Hygiene-Institut der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Siegert*)

Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem (sog. „Bläschenkrankheit“)

I. Mitteilung

Besprechung der Krankheitsfälle und der zugehörigen Isolierungsversuche

von G. ENDERS-RUCKLE, H.-J. HEITE und R. SIEGERT

Zusammenfassung: Nach kurzer Übersicht über die Ausbreitung des in der zweiten Hälfte des Jahres 1958 in der Bundesrepublik Deutschland aufgetretenen epidemischen Exanthems wird auf die unterschiedliche nosologische Einordnung der Krankheit eingegangen, die zweifellos mancherlei Ähnlichkeit mit dem „Erythema infectiosum" („Ringelröteln") aufwies. Dennoch bestanden wesentliche epidemiologische, nosologische und symptomatologische Unterschiede, die auch von jenen Autoren anerkannt werden, welche die jetzige Epidemie für identisch mit den Ringelröteln halten. Andere Autoren hingegen halten diese Zuordnung nicht für berechtigt. Eine Klärung dieser Streitfrage erscheint nur von ätiologischer Seite her möglich. Aus diesem Grunde wurden Isolierungsversuche eines ätiologischen Agens von 14 typischen, eingehender beschriebenen Fällen von „Bläschenkrankheit" durchgeführt. Aus Rachenspülwässern und Stuhlproben konnten über Kulturen von Affennieren-Geweben verschiedenster Provenienz und menschlichen Gewebekulturen 12 zytopathogene Agentien isoliert werden. Hiervon zeigten 6 auf ihr zytopathogenes Verhalten und auf ihre Gewebeaffinität in Zellkulturen näher überprüfte Stämme weitgehende Übereinstimmung. Die Identifizierungsversuche, über die in der nachfolgenden Mitteilung berichtet wird, ergaben jedoch, daß die Agentien serologisch nicht völlig übereinstimmen, sondern in zwei Typen vorliegen, welche Beziehungen sowohl zur Echo- als auch zur Coxsackie-Gruppe aufweisen.

Summary: After a brief survey of the spread of epidemic exanthema which occurred during the second half of 1958 in the German Federal Republic, the authors refer to the sundry nosological classification of the disease which no doubt showed various similarities to the "Erythema infectiosum" (fifth malady). However, important epidemiological nosological and symptomatological differences were noted which are admitted even by those authors who considered this epidemic as being identical with the fifth malady. Other authors, however, hold that this classification is not justified. This problem can be clarified only from the aetiological view-point. Therefore, isolation tests of an aetiological agent in 14 characteristic and carefully described cases of the "blister-disease" were made. 12 cyto-pathogenetic agents could be isolated from throat gargle water and stool specimens cultivated on cultures of kidney-tissue of monkeys of various origin and on cultures of human tissue. 6 of these strains which were carefully examined as to their cyto-pathogenetic behaviour and as to tissue affinity in cell-cultures showed far-reaching conformity. Identification tests, which are reported upon in the following, however, indicated that the agents showed no complete serological conformity, but are of two different types with relations to the Echo-group as well as to the Coxsackie group.

Résumé: Après avoir donné un bref aperçu de la propagation de l'exanthème qui est apparu sous forme épidémique dans la République Fédérale d'Allemagne, au cours du deuxième semestre de 1958, les auteurs s'attachent à montrer que, du point de vue nosologique, on peut classer différemment cette maladie qui, sans aucune doute, présente beaucoup de ressemblance avec « l'erythema infectiosum ». Cependant il existe des différences épidémiologiques, nosologiques et symptomatologiques essentielles, reconnues également par les auteurs qui considèrent l'épidémie actuelle identique à l'érythème infectieux. C'est seulement du point de vue étiologique qu'il est possible de tirer au clair cette question litigieuse. Pour cette raison on a tenté d'isoler un agent étiologique de 14 cas typiques d'exanthème ayant fait l'objet d'une description détaillée. A partir de gargarismes du pharynx et de selles et en passant par des cultures de tissus de reins de singes de différentes provenances et de cultures de tissus humains, il a été possible d'isoler 12 agents zytopathogènes. 6 souches, soumises à un examen plus approfondi en vue de déterminer leur comportement zytopathogène et leur affinité tissulaire dans des cultures cellulaires, se sont révélées dans une large mesure identiques. Les essais d'identification, dont on fera un compte-rendu dans un prochain article, révélèrent cependant, que, du point de vue sérologique, ces agents ne sont pas complètement identiques mais se divisent en deux types qui ont des rapports aussi bien avec le groupe echo qu'avec le groupe coxsackie.

1. Problemstellung:

In der zweiten Hälfte des Jahres 1958 zog epidemieartig über Westdeutschland, beginnend im Norden, dann nach Westen und Süden weiterschreitend, eine exanthematische Infektionskrankheit dahin, deren nosologische Einordnung in bisher bekannte Infektionskrankheiten umstritten ist. Die ersten Krankheitsfälle traten offenbar Ende Juli explosionsartig in Kiel auf *(Schirren sen.)*. Nach oberflächlicher Schätzung von *Schirren* und *Rohde* sollen etwa 2000 Personen betroffen gewesen sein. Bis Oktober hatte sich die **Epidemie** nach Hamburg, Bremen, Westfalen und das nördliche Niedersachsen ausgebreitet *(Bundesgesundheitsamt)*.

Etwa beginnend mit dem 25. Oktober 1958 traten die ersten Fälle im Raume des südlichen Niedersachsens, des nördlichen Hessens sowie in Mainz auf *(Gans, Heite, Theisen)*. Anfang November wurde auch über Erkrankungsfälle in Süddeutschland berichtet, z. B. aus Tübingen *(Korting)* und München *(Marchionini* und *Nasemann)*. Eine nord-südliche Ausbreitungsrichtung ist also unverkennbar.

Den Erkrankungsschwerpunkt im Raume Melle-Osnabrück-Ibbenbüren nahm die Tagespresse im Oktober zum Anlaß, weite Bevölkerungskreise über die Epidemie aufzuklären und der Krankheit sogleich einen Namen zu geben: „Osnabrücker Krankheit" oder „Bläschenkrankheit". Auf diesem Wege erlangte die Bezeichnung „Bläschenkrankheit" eine besondere Volkstümlichkeit, obwohl dadurch das Krankheitsgeschehen keineswegs ganz zutreffend charakterisiert wird.

Bereits in den ersten abrißartigen Mitteilungen über die „Bläschenkrankheit" *(Schirren sen., Schirren* und *Rohde, Wohlrab, Marchionini* und *Nasemann)* wird auf die symptomatologische **Ähnlichkeit mit dem Erythema infectiosum** hingewiesen. Nach eingehender und längerer Beobachtung stehen sich jedoch jetzt zwei Auffassungen gegenüber. Während

einige Autoren die Identität mit dem Erythema infectiosum betonen *(Schreus, Proppe, Grimmer)*, halten dies *Gans, Gottron, Kleinschmidt, Korting, Meyer-Rohn, Heite* angesichts der epidemiologischen, nosologischen und symptomatologischen Unterschiede jedoch nicht für gerechtfertigt.

Das Erythema infectiosum, dessen Name auf *Sticker* zurückgeht, wird auch Megalerythema epidemicum *(Plachte)* oder „Ringelröteln" *(E. Hoffmann)* oder „5. Krankheit" genannt. Zusammenfassende Beschreibungen in der letzten Zeit erfolgten von *Glanzmann* (1952), *Korting* (1951 und 1958) sowie *Werner* (1958). Aus allen Berichten geht hervor, daß das Erythema infectiosum eine typische Kinderkrankheit ist mit einem äußerst polymorphen, variantenreichen Exanthem, worauf sich die alte nicht eingebürgerte Bezeichnung von *Pospischill* (1904) „Erythema variabile" bezieht. Die große Variationsbreite der morphologischen Hauterscheinungen ist zweifellos eine wesentliche Ursache für die Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber der jetzigen Epidemie. Selbst *Schreus*, der sehr betont den Standpunkt der Identität mit den Ringelröteln vertritt, hebt in 10 Punkten die wichtigsten Unterschiede gegenüber der jetzigen „Bläschenkrankheit" hervor. Eine Klärung im Widerstreit der Meinungen ist nur von ätiologischer Seite her möglich.

Beim Erythema infectiosum sind bereits von *Werner* Isolierungsversuche eines Erregers unternommen worden. Die Erregernatur des von ihm nachgewiesenen zytopathogenen Agens ist jedoch noch nicht bestätigt worden. In ähnlicher Weise haben auch wir bei einer kleinen, aber typischen Gruppe von Kranken versucht, ein ätiologisches Agens der „Bläschenkrankheit" zu isolieren.

2. Beschreibung der Krankheitsfälle:

Auf eine nochmalige zusammenfassende Schilderung der Symptomatologie der Bläschenkrankheit kann angesichts der ausführlichen Beschreibungen von *Korting, Schreus, Gans* und *Kleinschmidt* verzichtet werden. Wir beschränken uns deshalb auf die kurze Mitteilung der Krankengeschichten von den Pat., von denen das Material für die virologischen und serologischen Untersuchungen stammte. Ausgewählt wurden bevorzugt stationär beobachtete und behandelte Personen, bei denen die Krankheitserscheinungen in charakteristischer Weise ausgeprägt waren und die nicht später als 1—4 Tage nach Ausbruch des Exanthems in die Klinik kamen, da sich die Erfolgsaussichten eines Erregernachweises ganz allgemein mit zunehmender Krankheitsdauer rasch verringern. Die Patienten stammten aus verschiedenen Orten des Einzugsgebietes der Klinik sowie aus verschiedenen sozialen Schichten.

1. F., Annemarie, 28j. Hausfrau. Kinderkrankheiten nicht erinnerlich. 1958 Tonsillektomie; danach häufig Halsschmerzen und Heiserkeit. Beginn der jetzigen Erkrankung am 27. 10. 1958 mit Durchfällen, deutlichem Juckreiz an den Handinnenflächen, Halsschmerzen, Mattigkeit und Krankheitsgefühl. Am 28. 10. 1958 Beginn eines sichtbaren Hautausschlages mit gleichzeitiger deutlicher Verstärkung der bestehenden Halsschmerzen. Die stark juckenden Hauterscheinungen, zunächst nur an Hals und Oberarm, dehnten sich dann über den ganzen Körper aus. Temperatur abends 39,3, gleichzeitig Entzündung des Zahnfleisches, der Mundschleimhaut sowie der Augenbindehäute. Auch in den folgenden Tagen Frösteln, Appetit- und Schlaflosigkeit sowie erhöhte Temperatur. Befund (31. 10. 1958): Vornehmlich an Rücken und Extremitäten fünfpfennig- bis fünfmarkstückgroße, z. T. kokardenförmige, hie und da konfluierende, rötlich-livide Flecken (Abb. 1). Vorderseite des Stammes weniger befallen. Flächenhafte Rötung und leichte Schuppung auch an Hand- und Fußflächen. Lymphknoten bds. des Unterkiefers deutlich vergrößert und leicht druckschmerzhaft. Lippen trocken, leicht geschwollen, zeigen Rhagaden und Schuppenbildung. Temperatur axillar 37,2. Leukozyten 5400; Blutsenkung: 25/50 mm. Differentialblutbild: —,7/—,—,—,71/21,1. 4 Tage später: —,17/—,—,—,53/30,—.

Verlauf: Unter palliativer Behandlung klang das Exanthem im Laufe von 8 Tagen allmählich ab. Die anfänglich subfebrilen Temperaturen waren am 4. Tage abgeklungen. Am 9. Tage der stationären Behandlung wurde Pat. entlassen; das Exanthem war größtenteils abgeklungen, die einstigen erythematösen Bezirke waren jedoch, besonders in kühler Umgebungstemperatur, als zart livide Flecken noch deutlich erkennbar. Schuppung war nicht vorhanden.

Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 4. Exanthemtag, Stuhlprobe vom 7. Tage, Blutproben vom 4. und 10. Tag zur Verfügung.

2. A., Ingrid, 22j. Laborantin. Als Kind Masern, Windpocken und Keuchhusten, ferner häufiger Angina. Vor etwa einer Woche Erkältungsinfekt mit Halsschmerzen und Schnupfen, so daß drei Tage mit der Arbeit ausgesetzt werden mußte. Am 26. 10. 1958 abends trat geringer Juckreiz an den Oberschenkeln auf. Am 27. 10. 1958 morgens war ein Hautausschlag zunächst an Hals und Brust und von besonderer Stärke im Gesicht vorhanden, begleitet von Spannung, Hitzegefühl sowie Brennen der Augen. Befund: An Stamm, Gesicht und Extremitäten zahlreiche stecknadel- bis markstückgroße, livid-rote Flecken, z. T. konfluierend; hie und da im Randbereich leichte Erhabenheit mit eingesunkenem Zentrum (Kokardenform). Lippen deutlich geschwollen, mit feinen stecknadelkopfgroßen Bläschen bedeckt. Mundschleimhaut in ihrer Gesamtheit zeigt deutliche diffuse Rötung und ist leicht berührungsempfindlich. Temperatur 37,4, Blutsenkung: 7/17 mm, Leukozyten 7800, Differentialblutbild: —,4/—,—,2,65/25,4. Verlauf: Unter symptomatologischer Behandlung blieben die subfebrilen Temperaturen für die Dauer von 8 Tagen unverändert bestehen. Das Exanthem klang allmählich im Laufe einer Woche ab. Entlassung nach 11 Behandlungstagen in erscheinungsfreiem Zustand. Keine Schuppung mit abklingendem Exanthem. Untersuchungsmaterial: Stuhl vom 8. Tag, Blutproben vom 5. und 11. Tage nach Exanthembeginn.

3. H., Helga, 28j. Hausfrau. Als Kind Masern; ferner häufig Mandelentzündung; deshalb 1953 Tonsillektomie. Seit dem 25. 10. 1958 Erkältungsinfekt mit Schnupfen und leichter Temperaturerhöhung, jedoch ohne ausgesprochenes Krankheitsgefühl. Am 28. 10. 1958 abends erste Hauterscheinungen im Nacken, die sich während der Nacht über den ganzen Körper ausbreiteten. Hierbei Brennen und Kribbeln an den Beinen, besonders in der Knöchelgegend, später auch an den Händen. Gesicht und Lippen waren geschwollen. Brennen und Gefühl des „Wundseins" im Mund. Befund (31. 10. 1958): Am ganzen Körper makulöse, erbs- bis markstückgroße, z.T. konfluierende Flecken von bläulich-rotem Farbton mit teilweise urtikarieller Komponente. Besonders an den stärker befallenen Extremitäten konfluieren die Flecken zu größeren, stärker lividen, weniger erhabenen Herden, besonders an den Oberschenkeln. Am Stamm zeigen die Effloreszenzen eine stärkere Erhabenheit mit teils eingesunkenem Zentrum und erinnern in ihrer Kokardenform an das Erythema exsudativum multiforme. Deutliche Schwellung und Rötung des Gesichtes einschl. der Lippen; letztere rissig mit feinen radiär gerichteten Rhagaden. Die Mundschleimhaut ist insgesamt gerötet, zeigt an einzelnen Stellen der Wangenschleimhaut kleine Bläschen. Temp. rektal 38,0, Blutsenkung 5/21 mm, 11 000 Leuko, Differentialblutbild: —,8/—,—,8,67/15,2. 4 Tage später: —,15/—,—,—,58/25,2. Verlauf: Unter blander palliativer Therapie trat innerhalb von 2 Tagen Entfieberung ein. Das Erythem klang langsam im Laufe von etwa 6 Tagen ab und wurde durch eine deutliche Schuppung abgelöst. Entlassung nach 8 Tagen aus stationärer Behandlung mit noch deutlicher Restschuppung. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 4., Stuhl vom 7., Blutproben vom 4. und 10. Tage nach Exanthemausbruch.

4. H., Gisela, 26j. technische Assistentin. Als Kind Masern, Keuchhusten, Windpocken; ferner häufiger Bronchitis. Seit dem 24. 10. 1958 Erkältungsinfekt mit starkem Schnupfen und Reizhusten. Temperatur anfangs 38,2, in den folgenden Tagen um 37,6 schwankend. Am 29. 10. 1958 abends plötzlich starker Juckreiz; in der folgenden Nacht traten am ganzen Körper Hauterscheinungen auf sowie erhöhte Temperatur, Übelkeit und Erbrechen. Am 30. 10. 1958 starke Halsschmerzen sowie Zahnfleisch- und Mundschleimhaut-Entzündung. Heftiger therapieresistenter Juckreiz. Befund (31. 10. 1958): An Extremitäten, Rükken und Gesicht zahlreiche erbs- bis pfennigstückgroße, livid- bis rötlich-gefärbte, z. T. urtikarielle Flecken, teils konfluierend und weniger erhaben, teils solitär stehend mit erhabenem Rand und eingesunkenem Zentrum (Kokardenform). Zahnfleisch und gesamte Mundschleimhaut sind leicht gerötet und deutlich berührungsempfindlich. Submandibuläre, leicht schmerzhafte Lymphknotenvergrößerung. Temperatur 37,4. Blutsenkung: 14/32 mm. Leukozyten 6200, Differentialblutbild: —,3/—,—,—,82/14,1. 8 Tage später: —,10/—,—,—,60/29,1. Verlauf: Unter Behandlung mit Nicofol-Injektionen sowie örtlich blander palliativer Therapie klangen die subfebrilen Temperaturen erst nach 3 Tagen ab. Das Exanthem bildete sich etwa im Laufe von 6 Tagen zurück; Entlassung erscheinungsfrei nach 7 Tagen. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 1. und

14. Tag, Stuhlproben vom 4. und 11. Tag, Blutproben vom 1., 12., 35. und 70. Tag nach Exanthembeginn.

5. L., Maria, 32j. Hausfrau. Als Kind Diphtherie, Scharlach, Masern. Beginn des Hautausschlages am 7. 11. 1958 plötzlich aus voller Gesundheit; gleichzeitig traten Halsschmerzen auf. Lokalisation der ersten Hauterscheinungen an Beinen und Händen; innerhalb von 24 Stunden Ausbreitung auf die Arme und den gesamten Körper. Einen Tag später waren die Lippen geschwollen, zeigten Rhagaden und Schuppung. In der Mundschleimhaut Gefühl des „Wundseins"; Schluckbeschwerden. Befund (10. 11. 1958, s. Abb. 2): Dichtstehendes, z. T. konfluierendes, erbs- bis zehnpfennigstückgroßes fleckiges Exanthem an Stamm und Extremitäten mit Bevorzugung der Extremitäten-Streckseiten. Die Einzelherde sind meist rundlich, flach erhaben, im Zentrum vielfach leicht eingesunken und von rötlich-livider Farbe. An den Streckseiten der Oberarme sind die Herde zu handtellergroßen Plaques konfluiert. Die gesamte Mundschleimhaut ist fleckig gerötet, besonders auch der Rachenring; die Lippen sind leicht geschwollen, rhagadiform schuppend. Histolog. Befund (s. Abb. 3 S. 507) einer am 11. 11. 1958 exzidierten papulo-vesikulösen Effloreszenz vom rechten Unterarm: ungewöhnlich starke Exsudation in fast allen Schichten der Haut. In der Epidermis intra- und interzelluläres Ödem (C); an Stellen stärkster Exsudation Ausbildung subkorneal liegender Bläschen (B); hochgradiges Ödem der Papillen, die zu plumpen faserarmen Keulen aufgetrieben sind (A); in der Tiefe diffuser Leukozytenaustritt in den interfibrillären Gewebsspalten (D); neben Neutrophilen reichlich Eosinophile; an etlichen Stellen Austritt von Erythrozyten. Außerdem findet man in den interfibrillären Spalten fädig geronnenes Fibrin. Histologisch finden sich somit alle Zeichen einer akuten exsudativ-fibrinösen Entzündung. Temperatur 37,8, Blutsenkung 2/5 mm. Leukozyten 16 600, Differentialblutbild: —,4/—,—,6,87/3,—; 4 Tage später: —,14/—,—,—,62/24,—; weitere 5 Tage später: 1,9/—,—,—,58/31,1 (1 Tag vor der Entfieberung). Verlauf: Unter Behandlung mit Cebion-Tabletten, Myo-Echinacin-Injektionen sowie blander äußerer Behandlung trat erst nach 8 Tagen allmähliche Entfieberung ein. Das Exanthem klang vor der Entfieberung bereits nach 5 Tagen ab; trat jedoch am 6. Tage wieder sehr deutlich in Erscheinung, um bei der Entlassung am 13. Krankheitstage im wesentlichen abgeblaßt zu sein; keine nachfolgende Schuppung; es konnten jedoch bei kühlerer Umgebungstemperatur die einstigen erythematösen Herde als zarte livide Verfärbung erkannt werden.

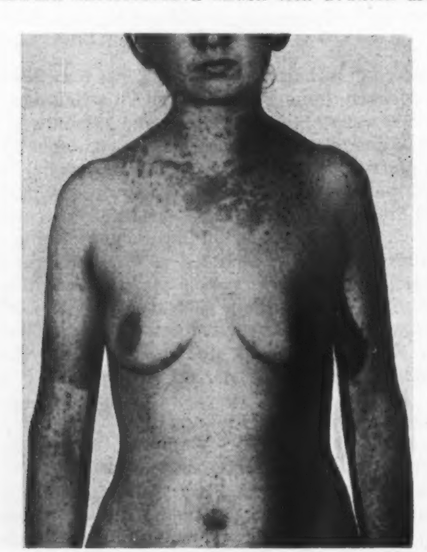
Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 4. Tage, Hautstanze vom 5. Tage, Stuhlproben vom 4. und 11., Blutproben vom 4. und 11. Tage nach Auftreten des Exanthems.

6. N., Maria, 36j. Hausfrau: Am 12. 11. 1958 morgens Auftreten eines roten fleckigen Ausschlages am re. Unterarm mit heftigem Juckreiz. Rasche Ausbreitung innerhalb eines Tages auf die Arme, Beine. Erwähnenswert ist die Anschwellung beider Ohren und deutliche Schmerzempfindlichkeit der Mundschleimhaut sowie Schluckbeschwerden. Am 14. 11. 1958 traten kleine Bläschen an den Unterarmen auf. Befund (15. 11. 1958, s. Abb. 4a und b, S. 507): Dichtstehende, z. T. konfluierende, livid-rote, makulöse Herde am ganzen Körper mit besonderer Massierung an den Oberschenkeln und -armen. Neben makulösen Effloreszenzen finden sich deutlich urtikariell erhabene Herde, ferner an den Streckseiten der Unterarme, weniger ausgeprägt auch an den Unterschenkeln, stecknadelkopf- bis linsengroße Vesikeln. Fleckiges Exanthem der Wangenschleimhaut. Temperatur: 38,5, Blutsenkung 3/9 mm, Leukozyten 16 400, Differentialblutbild: —,2/—,—,6,85/7,—. 6 Tage später: 1,12/—,—,1,49/37,—. Verlauf: Am nächsten Tage Ausbildung bullöser Effloreszenzen aus den anfangs klein-vesikulösen Herden am Arm bis zu Walnußgröße. Unter innerlicher Behandlung mit Cebion-Tabletten und Myo-Echinacin-Injektionen trat Entfieberung am 9. Tage ein. Das Exanthem klang etwa am 9. Krankheitstag ab; am 10. Tag waren die Blasen größtenteils eingetrocknet; am 12. Tag setzte eine beträchtliche Schuppung ein. Untersuchungsmaterial: Stuhlproben vom 6. und 9., Blasenflüssigkeit vom 6., Blutproben vom 4. und 15. Tag nach Exanthembeginn.

7. B., Hans-Wilhelm, 23.j. Student: Am 16. 11. 1958 trat plötzlich ohne Prodrome ein fleckiges Exanthem mit deutlichem Juckreiz, zuerst im Gesicht, auf, dann am Stamm, später an allen Extremitäten. Keinerlei Halsschmerzen oder Fieber. Befund (17. 11. 1958): Im Gesicht zahlreiche linsen- bis pfennigstückgroße, blaßrote, wenig erhabene Flecken; Kinn und Mundbereich sind nicht ausgespart. Die gleichen kleinfleckigen, z. T. ein wenig papulösen Effloreszenzen finden sich am Stamm mit Schwerpunkt im Schulterbereich, ferner an den Streckseiten der oberen Extremitäten, der Beugeseite der Oberschenkel sowie der Dorsalseite von Händen und Füßen, weniger ausgeprägt auch am Rücken. Mundschleimhaut zeigt fleckförmige, livid-rote Verfärbung der Wangen. Temperatur 37,0, Blutsenkung 2/6 mm, Leuko 7000, Differentialblutbild: —,6/—,—,—,70/20,—. Lumbalpunktion: Eiweiß negativ, Zellzahl nicht erhöht, Nonne-Apelt und Pandy negativ. Nach Behandlung mit 17 ml Gamma-Globulin Behringwerke klang das Exanthem innerhalb von 4 Tagen praktisch vollständig ab. Die subfebrilen Temperaturen um etwa 37,0° gingen erst am 7. Exanthemtag herunter. Patient wurde am 9. Tag völlig erscheinungsfrei entlassen. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 2., Liquor vom 3. Tage nach Exanthembeginn.

8. H., Renate, 21j. Studentin: Am 23. 11. 1958 abends plötzlicher Beginn des Hautausschlages mit sehr starkem Juckreiz. Keine Prodromalerscheinungen. Befund (24. 11. 1958): Sehr zahlreiche, linsengroße, flach-papulöse Effloreszenzen im Gesicht, am Stamm, an Oberarmen und Oberschenkeln, weniger ausgeprägt auch an den Unterarmen und Handrücken. Die Herde konfluieren vielfach; etliche zeigen einen leicht urtikariell erhabenen Randwall und eingesunkenes Zentrum (Kokardenform!), vielfach mit ausgesprochen livid-bläulichem Farbton. Im Rachen angedeutetes diffuses Enanthem, Rachenring gerötet. Lippen wenig geschwollen, rhagadiform schuppend. Verlauf: Unter ambulanter Behandlung mit insgesamt 3 Myo-Echinacin-Injektionen war das Exanthem bis zum 8. Tage abgeblaßt. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 1., Stuhlproben vom 8. und 25. Tag nach Exanthembeginn.

9. J., Beate, 28j. Hausfrau: Als Kind Masern, Röteln, Diphtherie. Beginn des Exanthems am 2. 11. 1958 mittags mit äußerst heftigem Juckreiz an den Händen und Armen. Voraus ging eine leichte „Erkältung". In der Nacht zum 3. 11. Ausbreitung des Exanthems auf den ganzen Körper. Deutlich Halsschmerzen. Temperaturerhöhung auf 37,8°. Befund (3. 11. 1958 s. Abb. 5): Exanthem am ganzen Körper, besonders ausgeprägt an Armen, Gesicht, Hals und oberer Brustpartie, bestehend aus etwa linsen- bis pfennigstückgroßen



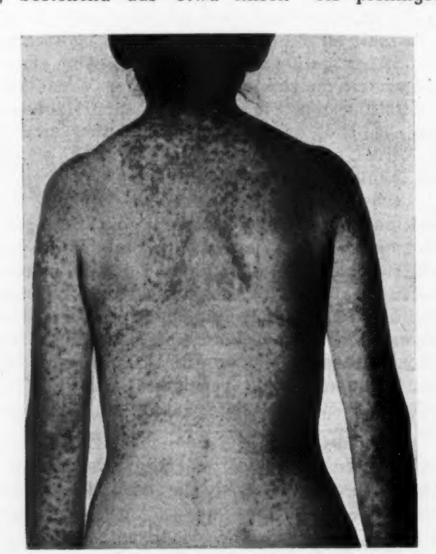


Abb. 5a und 5b: Krankheitsfall Nr. 9. Zustand am 2. Tage nach Exanthembeginn. Makulöses Exanthem mit vielfach konfluierenden Herden im Gesicht, am Stamm und an den Oberarmen (Abb. 5c S. 507, Abb. 5d und e S. 508).

bläulichroten Flecken, die vielfach eine urtikarielle Komponente am Rande aufweisen und zu lividroten Flächen konfluieren. Beide Ohren sind stark geschwollen, düsterrot verfärbt und nässend. Lippen und Mundschleimhaut zeigen diffuse Rötung und deutlichen Berührungsschmerz. Temperatur 37,3°, Blutsenkung 10/23 mm, Leuko 14400, Differentialblutbild: —,1/—,—,3,83/13,—. 2 Tage später: —,7/—, —,1,63/27,2. 7 Tage später: 1,3/—,—,—,51/45,—.

Verlauf: Unter Cebiongabe und äußerlich blander Behandlung klang die Intensität der Hauterscheinungen innerhalb von 3—4 Tagen wesentlich ab; insbesondere auch Rückbildung der starken Schwellung und Rötung der Ohrmuscheln. Am 7. Tage waren nur noch geringfügige, schwach sichtbare Resterytheme vorhanden. Am 9. Tage setzte deutliche Schuppung ein, die an den folgenden Tagen erheblich zunahm. Die subfebrilen Temperaturen steigerten sich in den ersten Tagen bis auf 37,5° morgens und klangen etwa vom 5. Tage an wieder ab. Bei der Entlassung am 13. Tag bestand nur noch geringe Restschuppung. Untersuchungsmaterial: Stuhlprobe vom 3., Blutproben vom 3. und 13. Tage nach Exanthembeginn.

10. K., Marie-Luise, 58j. Hebamme: Kehrte erst vor 10 Tagen aus England zurück. Am 25. 11. 1958 Auftreten des Exanthems mit sehr starkem Juckreiz, aufgesprungenen Lippen und gleichzeitigen Halsschmerzen. Befund (26. 11. 1958): Stark ausgeprägtes, lividrotes, erbsen- bis pfennigstückgroßes Exanthem im Gesicht, am Stamm, an Armen und Beinen. Rachenring gerötet; deutliches Enanthem der Wangenschleimhaut. Verlauf: Unter ambulanter Behandlung mit 3 Myo-Echinacin-Injektionen klangen Exanthem und Juckreiz bis zum 1. 12. 1958 ab. Durch die Rückkehr aus England ist die Patientin frühestens 9 Tage vor dem Ausbruch des Exanthems mit dem infektiösen Agens in Deutschland in Kontakt gekommen. Daher kann im vorliegenden Falle die **Inkubationszeit** höchstens 9 Tage betragen haben. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 2., Stuhlproben vom 3. und 6., Blutproben vom 2. und 26. Tag nach Exanthembeginn.

11. G., Inge, 23j. Studentin: Am 3. 11. 1958 abends plötzliches Auftreten des Exanthems an den Oberschenkeln. Halsschmerzen oder subjektive Erscheinungen in der Mundschleimhaut fehlen. Befund (7. 11. 1958): An beiden Oberschenkeln, namentlich links, großflächige Rötung, bestehend aus konfluierenden, etwa pfennigstückgroßen lividroten Herden; an den Oberarmen vereinzelt diskrete etwa pfennigstückgroße Rötungen. Verlauf: Am 4. Krankheitstage trat abends plötzlich eine auffällige Gesichtsschwellung hinzu, die auf Sandosten-Calcium zunächst abklang. Nach erscheinungsfreiem Intervall kam die Patientin am 21. Tag nach erstem Exanthemausbruch wieder mit deutlich geschwollenen und geröteten Wangen. Nach weiteren 7 Tagen klang das Zweitexanthem wieder ab mit nachfolgender deutlicher Schuppung, namentlich an den Oberschenkeln. Untersuchungsmaterial: Stuhlprobe vom 8., Blutproben vom 17. und 25. Tag nach erstem Exanthembeginn.

12. N., Elisabeth, 15j. Arbeiterin: Kinderkrankheiten: Masern, Scharlach, Keuchhusten, Windpocken. 1950 Tonsillektomie wegen Haarausfalls. Beginn der ersten Hauterscheinungen ohne Prodrome am 1. 11. 1958 nachmittags am li. Unterarm. In der folgenden Nacht Ausdehnung unter heftigem Juckreiz, Spannungs- und Hitzegefühl auf den ganzen Körper. Gleichzeitig Auftreten von Halsschmerzen und Schluckbeschwerden; Anschwellen und Rissigwerden der Lippen, Gefühl des „Wundseins" im Munde. Befund: Linsen- bis pfennigstückgroßes makulöses Exanthem an Gesicht, Stamm und Extremitäten; Schwerpunktbildung an den Streckseiten der Arme und Oberschenkel sowie im Bereich des Halses und der oberen Brustpartie. Die Einzelherde sind am Stamm mehr hellrot, an den Armen mehr livid gefärbt und zeigen vielfach bei leicht urtikariellem Rand ein eingesunkenes Zentrum (Kokardenform). Mundschleimhaut ist insgesamt gerötet und zeigt an den Lippen kleinste Bläschen. Blutsenkung 11/15 mm. Differentialblutbild: —,7/—,—,—,69/24,—. Temperatur 37,5°. Verlauf: Unter blander äußerer und innerer Behandlung mit Nicofol und Cebion-Injektionen klangen die subfebrilen Temperaturen am 3. Tage nach Temperaturbeginn ab, um jedoch am 5. und 8. Tage nach Exanthembeginn sporadisch zu rezidivieren. Das Exanthem blaßte etwa zwischen dem 6. und 8. Tage ab. Untersuchungsmaterial: Stuhlproben vom 2., Blutproben vom 3. Tage nach Exanthembeginn.

13. H., Gertrud, 31j. Angestellte: Plötzlicher Beginn eines sehr heftig juckenden Hautausschlages an Armen und Oberkörper am 2. 11. 1958. Gleichzeitig geringe Halsschmerzen. Befund: Oberkörper und Arme zeigen ein linsen- bis zehnpfennigstückgroßes, meist hellrotes, gelegentlich lividrotes Exanthem mit hie und da konfluierenden Herden. Die unteren Extremitäten sind frei. Rachenring ist deutlich gerötet. Keine Temperaturerhöhung. Differentialblutbild: 1,5/—,—,—,49/42,3. Verlauf: Unter indifferenter palliativer Behandlung klang das Exanthem rasch innerhalb von 4 Tagen ab. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 2., Stuhlprobe vom 3. Tage nach Exanthembeginn.

14. M., Hildegard, 22j. med. techn. Assistentin: Am 29. 10. 1958 schlagartiger Beginn eines heftig juckenden Hautausschlages an Gesicht und Armen; dabei leichte Temperaturerhöhung, jedoch kein Krankheitsgefühl; außer Juckreiz keine Beschwerden. Befund (31. 10. 1958): Kleinfleckiges Exanthem, linsen- bis erbsengroß, an den oberen Extremitäten, bis zu zehnpfennigstückgroß an den unteren Extremitäten, jeweils unter Bevorzugung der Streckseiten. Blutsenkung: 11/23 mm. Differentialblutbild: —,5/—,—,1,71/23,—. Verlauf: Am 1. 11. 1958 leichtes Abblassen des Exanthems an den Armen, wesentliche Verstärkung an den Unterschenkeln. Am 6. Tage nach Beginn ist das Exanthem rückläufig und am 11. Tage vollständig abgeklungen. Untersuchungsmaterial: Rachenspülwasser vom 3. Tage, Stuhlproben vom 5., 6. und 15. Tage, Blutproben vom 6., 10., 15., 37. und 40. Tage nach Exanthembeginn.

3. Isolierungsversuche:

Die Erfahrung, daß die meisten epidemisch auftretenden Exanthemkrankheiten virusbedingt sind, veranlaßte uns, das ätiologische Agens unter den Viren zu suchen. Unsere mit den heute üblichen Methoden der Virusdiagnostik durchgeführten Isolierungsversuche beschränkten sich im wesentlichen auf die vorstehend geschilderten Fälle, weil sie klinisch eingehend überwacht wurden und zu mehrmaligen Materialentnahmen zur Verfügung standen.

Das von diesen 14 Patienten stammende Untersuchungsmaterial bestand in 10 Rachenspülwässern aus den ersten 5 Krankheitstagen nach Ausbruch des Exanthems sowie in 19 Stuhlproben vom 1.—14. Tag. Ferner standen 1 heparinisierte Blutprobe vom 4. Krankheitstag, 1 Liquorprobe vom 2. Krankheitstag, 1 Hautstanze vom 4. Krankheitstag, der flüssige Inhalt einer großen Hautblase vom 6. Krankheitstag sowie von allen Fällen außerdem noch für die Serodiagnose 1—3 Blutproben aus verschiedenen Krankheitsstadien zur Verfügung. Die Patientenseren wurden bei —20° C, die übrigen Proben kurzfristig bei +4° C bis zur Untersuchung gelagert.

Die Isolierungsversuche, deren experimentelle Bedingungen in einer weiteren Mitteilung eingehender besprochen werden, sind in folgender Weise durchgeführt worden: Das zur Untersuchung vorgesehene Originalmaterial wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet und in bakteriell sterilem Zustand entweder parallel oder zeitlich aufeinanderfolgend auf Versuchstiere, Hühnerembryonen und Gewebekulturen übertragen.

An Versuchstieren verwendeten wir neugeborene Mäuse des Inzuchtstammes Strong A, welche die Materialproben intrazerebral, intraperitoneal oder subkutan erhielten, sowie jugendliche Mäuse, die intrazerebral beimpft wurden. In 1—3 weiteren Passagen stellten sich keine auffälligen Krankheitssymptome ein. Lediglich das Rachenspülwasser des Pat. 4 führte bei Erstübertragung und ebenso auch bei einem Wiederholungsversuch zum Tod der Mäusesäuglinge, ohne daß sich histologische Zeichen einer Virusinfektion, insbesondere einer Coxsackie-Infektion, nachweisen ließen*). Dagegen sind die beiden nachfolgenden mit Organbrei vorgenommenen Babymauspassagen — auch bei Wiederholungen — reaktionslos vertragen worden. Aus mehreren Passagereihen wurden außerdem noch Stichproben entnommen und davon Organzerreibungen auf Affennieren-Gewebekulturen übertragen, ohne daß ein zytopathogener Effekt auftrat.

Auch die mit Originalmaterial intrazerebral, intraperitoneal, intravenös und korneal behandelten jugendlichen Kaninchen zeigten keinerlei Krankheitssymptome.

Weitere Originalproben von 4 Patienten wurden auf Hühnerembryonen verschiedenen Alters in den Amnionsack, in die Allantoishöhle und auf das äußere Blatt der Chorioallantoismembran übertragen, ohne daß sich nach 1—3 weiteren Passagen irgendwelche Anzeichen für eine Virusvermehrung nachweisen ließen. Die mit den Amnion- und Allantoisflüssigkeiten der beimpften Bruteier durchgeführten

*) Prof. Dr. med. Linzbach und Dr. med. Hort, Pathologisches Institut der Universität Marburg/Lahn, danken wir für die histologischen Untersuchungen.

Hämagglutinationsversuche zeigten bei Verwendung von Hühnererythrozyten und menschlichen 0-Blutkörperchen ein negatives Ergebnis.

Alle Originalmaterialien wurden ferner auf Gewebekulturen trypsinierter Affennierenzellen verschiedener Chargen und Provenienz (Rhesus- und Kynomolgusaffen) und gleichzeitig auch noch auf HeLa- und Fl-Kulturen gebracht. In Affennierenkulturen traten nach Verimpfung von 6 der insgesamt 10 Rachenspülwässer (Pat. 1, 3, 4, 6, 13, 14) und bei 6 der 19 Stuhlproben (Pat. 1, 2, 3, 2×5, 14) zwischen dem 10. und 14. Tag vereinzelte, herdförmig lokalisierte, aber schon deutlich ausgeprägte zytopathogene Effekte auf. Sie bestanden in vergrößerten, abgerundeten Zellen von erhöhter Refraktilität. Die Gewebsveränderungen blieben dann stationär oder neigten zur Rückbildung. Derartige Zellschädigungen waren bei Fl-Zellen nur angedeutet und wurden bei gleichzeitig mit dem gleichen Originalmaterial beimpften HeLa-Zellen nicht wahrgenommen. Da bei 3 Patienten sowohl das Rachenspülwasser als auch die zugehörige Stuhlprobe die gleiche Zellwirkung auf Affennieren-Gewebekulturen ausübten, wurde zu weiteren Passagen zunächst jeweils nur 1 „Isolat" herangezogen. Von den „negativ" gebliebenen bzw. „zweifelhaften" Fällen unterblieben vorerst weitere Passagen.

Von 6 Krankheitsfällen, deren Originalproben eine zytopathogene Wirkung auf Affennierenkulturen ausübten und gleichzeitig einen zweifelhaften Befund in Fl-Zellen herbeiführten, wurden weitere Affennieren- und z. T. auch Fl-Passagen sowie Kreuzpassagen vorgenommen. Zwischen der 2.—4. Affenzellpassage verstärkte sich in 4 der Fälle der zytopathogene Effekt deutlich. Er trat dann bereits nach 3—4 Tagen auf und zerstörte nach weiteren 2 Tagen nahezu den gesamten Zellrasen (Abb. 6a u. b S. 508). Während der 4./5. Affennierenpassage erreichte die überstehende Kulturflüssigkeit eine durchschnittliche $TCID_{50}$ von 10^5—$10^{6,5}$/ml in homologen Kultursystemen. Auch die Kulturmedien der Fl-Zellen mit zweifelhaftem Befund führten in verschiedenen Affengewebepassagen zu dem gleichen Effekt mit einer $TCID_{50}$ von etwa 10^7/ml. Alle 4 „Isolate" zeigten eine weitgehende Übereinstimmung hinsichtlich ihrer zellschädigenden Wirkung in Affennieren-Kulturen ohne Riesenzellbildung und ohne intranukleäre eosinophile Einschlüsse des Typ A sowie hinsichtlich ihrer in den infizierten Kulturflüssigkeiten erreichten Titerhöhen.

Um „pick-up"-Viren aus den verwendeten Affengeweben auszuschließen, wurden einige Isolierungsversuche wiederholt und Originalproben von 4 „positiv" befundenen Fällen zusätzlich auch auf menschliche Embryonalgewebe übertragen. Obwohl das Ausgangsmaterial inzwischen 3—4 Wochen im Kühlschrank gelagert hatte, zeigten davon 2 auf menschliche Haut-Muskel- und Nierenzellkulturen gebrachte Proben bereits nach 2—4 Tagen einen ausgeprägten zytopathogenen Effekt, der innerhalb von weiteren 2 Tagen zu einer nahezu totalen Zerstörung des gesamten Zellrasens führte (Abb. 7a u. b S. 508). Schon nach der 2. Passage auf menschlichen Nierengeweben wies die überstehende Kulturflüssigkeit eine $TCID_{50}$ von $10^{5,5}$ bis 10^7/ml auf. Eine ähnliche Empfänglichkeit für beide Agentien zeigten auch frische menschliche Amnionzellen. Dagegen bewirkte eine weitere der 4 Originalproben, die nur in Kulturen erwachsener menschlicher Uteruszellen eingebracht worden war, erst nach 3 Wochen einen entsprechenden zytopathogenen Effekt. Wurden diese 3 auf menschlichen Geweben isolierten Agentien dann mit Kulturflüssigkeit auf Affennieren-Zellkulturen übertragen, so trat die totale Zellschädigung wiederum erst nach der 2. Passage auf. Umgekehrt wurden dann zur Kontrolle auch alle ursprünglich über Affennierengewebe isolierten Agentien in menschliche Haut-Muskel-, Nieren- und Amnionzellkulturen eingebracht, wobei sich wiederum der zytopathogene Effekt bereits schon in der 1. Passage einstellte. Wie in Affengeweben blieb auch in menschlichen Embryonalgeweben eine Riesenzellbildung mit eosinophilen Kerneinschlüssen des Typ A aus.

Um die günstigsten Passagebedingungen bei Verwendung von Affennierenzellen zu ermitteln, wurden zahlreiche Passagen zu verschiedenen Zeiten nach Auftreten des zytopathogenen Effektes nicht nur mit Kulturflüssigkeiten, sondern auch mit den mechanisch zerriebenen oder durch Einfrieren und Auftauen aufgeschlossenen Zellrasen durchgeführt. Am erfolgreichsten erwies sich die Zeitspanne zwischen dem 2.—6. Tag nach Eintritt der Zellveränderungen.

Alle über Affennieren- bzw. menschlichem Embryonalgewebe isolierten Agentien wurden schließlich auch über Kb-, Fl- und HeLa-Zellkulturen geschickt. Nach 1—3 weiteren Passagen in homologen Zellsystemen zeigten sich nur geringfügige Zellschädigungen. Die erreichte Konzentration der Agentien überschritt im überstehenden Medium nur wenig die Grenze der Nachweisbarkeit.

Schließlich wurden 2 Originalproben und alle „Isolate" mit einer $TCID_{50}$ von 10^5—10^6/ml in Affennierenkulturen auch auf Hühnerfibroblastenkulturen gebracht. Ein zytopathogener Effekt blieb auch in der nachfolgenden Passage aus. Bei Rückübertragung der überstehenden Kulturflüssigkeiten auf Affennieren- und menschliche Gewebekulturen stellte sich keine Zellschädigung ein.

Unsere 6 Agentien zeigten demnach neben einem gleichsinnigen zytopathogenen Verhalten auch eine übereinstimmende Gewebsaffinität in Zellkulturen. Über unsere ersten Isolierungsergebnisse hatten bereits *Enders-Ruckle* (1958) sowie *Heite* (1958) berichtet. Weitere 6 von den vorstehend geschilderten Patienten stammende Agentien sowie weitere 2 von anderen Exanthemkranken isolierte Stämme werden gegenwärtig in gleicher Weise auf ihre zytopathogenen Eigenschaften geprüft.

Kürzlich haben auch *Kimmig, Rohde* u. *Hagenow* (1959) über die Isolierung eines vermehrungsfähigen Agens mit zytopathogenem Effekt in Hühnerfibroblasten- und Affennieren-Gewebekulturen berichtet, das aus dem Stuhl von „Bläschenkranken" stammte. Eine Identität mit den von uns nachgewiesenen Agentien scheint insofern nicht vorzuliegen, da unsere Stämme bisher die von diesen Autoren beschriebene Zellwirkung in Hühnerfibroblastenkulturen sowie deutlichere intrazelluläre Einschlußkörperchen vermissen lassen. Virusisolierungen sind ferner auch *F. Müller* aus dem Stuhl bzw. Sputum von Exanthemkranken gelungen, jedoch stehen auch in diesen Fällen noch Vergleichsuntersuchungen aus*).

Über die Identifizierung unserer Stämme und die Immunreaktionen mit Patientenseren wird in der nachfolgenden Mitteilung berichtet. Bei der Typisierung im Neutralisationstest und in der Komplementbindungsreaktion mit amerikanischen Prototypseren vom Kaninchen ließen unsere Agentien antigene Beziehungen zu Viren der Echo-Gruppe erkennen, wenn auch einige davon mittlerweile im Verlauf mehrerer Zellkulturpassagen eine gewisse Pathogenität für Babymäuse erlangt haben. Dieses Verhalten spricht nicht gegen die von uns getroffene vorläufige Zuordnung, da bekannt ist, daß einzelne Echo-Stämme im Verlauf von Gewebekulturpassagen eine Mäusepathogenität annehmen können.

Schrifttum: Enders-Ruckle, G. u. Heite, H.-J.: Medizinische Gesellschaft Marburg a. d. Lahn, Sitzung v. 17. 11. 1958, ref. Klin. Wschr. (i. Druck). — Gans, O.: Dermatologen-Vereinigung, Frankfurt/Main, Sitzung v. 11. 11. 1958, ref. Dermatol. Wschr. (i. Druck). — Glanzmann, E.: Beitrag i. Handb. d. Inneren Med., herausgeg. von v. Bergmann, Frey u. Schwiegk, I, 1, S. 252, Springer-Verlag (1952). — Gottron, H. A.: Diskussion zu Meyer-Rohn: s. u. — Grimmer, H.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 26 (1959), S. 1. — Heite, H.-J.: Dermatol. Vereinigung, Frankfurt/Main, Sitzung v. 11. 11. 1958, ref. Dermatol. Wschr. (i. Druck); Nordwestdeutsche u. Hamburger Dermatol. Ges. 14. 11. 1958: Diskussionsbemerkg. z. Vortr. von Meyer-Rohn. — Hoffmann, H.: Dtsch. med. Wschr. (1916), S. 777. — Kimmig, J., Rohde, B. u. Hagenow: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 12. — Kleinschmidt, H.: Landarzt (1959), H. 3. Korting, G. W.: Dermat. Wschr., 124 (1951), S. 785; ders.: Medizinische (1958), S. 2064. Marchionini, A. u. Nasemann, Th.: Münch. med. Wschr. (1958), S. 1871. — Meyer-Rohn, J.: Nordwestd. u. Hamburger Dermatolog. Ges. 14. 11. 1958 in Hamburg. — Mitteilung des Bundesgesundheitsamtes, Bundes-Gesundh.-Bl. (1959), S. 9. — Müller, F.: Persönl. Mitt. v. 17. 1. 1959. — Plachte: Berlin. klin. Wschr. (1904), S. 223. — Pospischill, D.: Wien. klin. Wschr. (1904), S. 7, 701. — Proppe, J.: Nordwestdeutsche u. Hamburger Dermatol. Ges. 14. 11. 1958: Diskussionsbemerkg. z. Vortr. Meyer-Rohn. — Schirren sen., C. G.: Schleswig-Holst. Ärztebl., Heft 8/1958. — Schirren, sen., C. G. u. Rohde, B.: Med. Klin., 53 (1958), S. 2053. — Schreus, H. Th.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 2165. — Sticker, G.: Z. prakt. Ärzte, 8 (1899), S. 11 u. 353. — Theisen, H.: Vortr. Med. Ges. Mainz, ref. Münch. med. Wschr. (1959), S. 142. — Werner, G. H.: Klin. Wschr., 36 (1958), S 49. — Wohlrab, R.: Desinfektion u. Gesundh.-Wes. (1958), S. 153.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. R. Siegert u. Dr. med. G. Enders-Ruckle, Marburg, Hygien. Inst. d. Univ., Prof. Dr. med. H.-J. Heite, Marbg., Dermat. Univ.-Klinik.

DK 616.511 - 022.16 - 02

*) Anm. bei der Korrektur: Kürzlich hat Kl. Munk (Münch. med. Wschr., 101 [1959], 4, S. 179), die Isolierung von Virusstämmen mitgeteilt, die nach den bisherigen Unterlagen mit unseren Agentien sehr ähnlich, wenn nicht identisch sein dürften.

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Professor Dr. phil. Dr. med. G. *Bodechtel*)

Das klinische Bild der Trikuspidalstenose*)

von HANS BLÜMER und WERNER RUDOLPH

Zusammenfassung: Die Trikuspidalstenose (TS) ist abgesehen von seltenen Ausnahmen rheumatischer Genese und stets mit anderen Herzklappenfehlern, vor allem mit einer Mitralstenose und Aortenstenose kombiniert. Sie ist als Zeichen eines besonders bösartigen Rheumatismus am Herzen aufzufassen, der sich nicht nur auf eine Klappe allein beschränkt hat. Für die Diagnose ist typisch:

1. eine hohe und spitze präsystolische Welle im Venen- und Leberpuls,

2. ein präsystolisches oder diastolisches Geräusch in der Trikuspidalgegend, das während der Inspiration an Lautstärke zunimmt. Bisweilen ist auch ein Trikuspidalöffnungston in dieser Gegend zu hören, der ebenfalls in der Inspiration lauter wird.

3. in fortgeschrittenen Fällen eine allgemeine venöse Einflußstauung mit Leber- und Milzvergrößerung, Aszites und Ödemen,

4. ein auffälliges schmutzig-graues Hautkolorit,

5. im Röntgenbild ein extrem erweiterter rechter Vorhof ohne Vergrößerung des rechten Ventrikels und der Art. pulmonalis und ohne die Zeichen der Lungenstauung.

6. im EKG hohe und spitze P-Zacken als Ausdruck der Vorhofhypertrophie ohne die Zeichen der Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Schwierig ist die Diagnose beim Auftreten von Vorhofflimmern, da ein Großteil der typischen Symptome verschwindet.

Die Prognose ist im jugendlichen Alter wegen des meist floriden Rheumatismus am Herzen schlecht; in fortgeschrittenem Alter beeinflußt die TS durch den Schutz des Lungenkreislaufs vor Blutüberfüllung den Verlauf einer Mitral- oder Aortenstenose günstig. Bei der Therapie wird auf die Möglichkeit der operativen Sprengung der verengten Trikuspidalklappe hingewiesen.

Summary: Tricuspid stenosis, apart from rare exceptions, is of rheumatic genesis and is regularly combined with other valvular diseases of the heart, chiefly with mitral stenosis and aortic stenosis. It is considered to be a sign of an especially malignant rheumatism of the heart which is not limited to one cardiac valve alone. Characteristics of the diagnosis are:

1. A high and pointed presystolic wave of the venous and liver pulse.

2. A presystolic or diastolic decrescendo murmur in the region of the tricuspid valve, increasing in volume during inspiration. Sometimes a tricuspid opening murmur can be heard in this region also increasing during inspiration.

3. In advanced cases a general venous influx-congestion with enlargement of the liver and spleen, ascites and oedema.

4. A striking dirty-grey discolouration of the skin.

5. Radiography shows an extremely dilated right auricle with no evidence of hypertrophy of the right ventricle and pulmonary congestion.

6. The electrocardiogramm shows a high and pointed P-wave as evidence of hypertrophy of the right ventricle.

The occurrence of auricular fibrillation renders the diagnosis difficult as a large proportion of the typical symptoms disappear. The prognosis is poor in adolescence because of the mostly severe rheumatism of the heart. At a later age the tricuspid stenosis exerts a favourable influence on the course of mitral or aortic stenosis thanks to the pulmonary circulation which protects it from overfilling with blood. Regarding therapy, the author refers to the possibility of an operative opening of the tightened tricuspid valve.

Résumé: Le rétrécissement de la valvule tricuspide est, abstraction faite de rares exceptions, de génèse rhumartismale; elle est toujours associée à d'autres vices des valvules du cœur, surtout à un rétrécissement mitral et aortique. Il faut l'interpréter comme le signe d'un rhumatisme cardiaque, particulièrement malin, qui ne s'est pas seulement limité à une valvule. Pour établir le diagnostic il faut considérer comme caractéristiques les symptômes suivants:

1. une onde présystolique élévée et pointue dans le pouls veineux et hépatique.

2. un bruit de décrescendo présystolique ou diastolique dans la région de la valvule tricuspide lequel augmente d'intensité au cours de l'inspiration. Parfois, on peut également percevoir dans cette région un son d'ouverture de la valvule tricuspide qui augmente également d'intensité au cours de l'inspiration.

3. Dans les cas avancés, une congestion veineuse avec grossissement de la rate et du foie, aszites et œdèmes.

4. un teint d'un gris sale frappant.

5. la radio révèle une oreillette droite agrandi à l'extrème sans les signes d'hypertrophie droite et de congestion pulmonaire.

6. à l'électrocardiogramme ressauts P. élevés et pointus exprimant l'hypertrophie vestibulaire sans les signes d'hypertrophie du ventricule droit.

Il est difficile, d'établir, le diagnostics quand il y a apparition d'arythmie perpetuelle desordonnée car une grande partie des symptômes typiques disparaissent.

Dans la jeunesse les pronostics sont mauvais à cause du rhumatisme cardiaque qui est la plupart du temps floride; à un âge avancé, la T. S., en protégeant la circulation pulmonaire de congestion, exerce une influence favorable sur le développement d'une sténose mitrale ou aortique. En ce qui concerne la thérapeutique il faut signaler la possibilité d'écarter par une opération la valvule tricuspide rétrécie.

Die Fortschritte der Herzchirurgie in den letzten 15 Jahren haben dem Internisten die Verpflichtung auferlegt, die Herzfehler noch genauer als bisher zu analysieren. Die exakte klinische Diagnose ist die Voraussetzung für jeden erfolgreichen Eingriff am Herzen. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Funktionszustandes des Herzmuskels sowie die Kenntnis der Pathophysiologie eines Herzfehlers von grundlegender Bedeutung.

So wurden gerade im letzten Jahrzehnt viele neue Erkenntnisse über die Hämodynamik angeborener und erworbener Herzfehler gewonnen. Dies gilt besonders für die Mitralstenose, die ja heute großenteils einer operativen Therapie zugeführt wird. — Auch die Pulmonalstenosen, die Aortenfehler und eine Reihe komplizierter Herzmißbildungen wurden mit zunehmender Möglichkeit ihrer chirurgischen Behandlung exakt analysiert.

Wenig bekannt unter den erworbenen Herzfehlern ist dagegen auch heute noch das Krankheitsbild der **Trikuspidalklappenfehler,** insbesondere der Trikuspidal**stenose.** Die Kenntnis dieses Herzfehlers, der eine gar nicht so seltene Begleiterkrankung der Mitralstenose darstellt, ist aber von zunehmender Bedeutung. Die Trikuspidalstenose (TS) kann das klinische Bild und den Schweregrad einer gleichzeitig vorhandenen Mitralstenose verschleiern; sie kann — sofern sie übersehen wird — das Ergebnis einer erfolgreich durchgeführten Mitralkommissurotomie in Frage stellen, sie kann die Ursache so mancher therapieresistenter „Rechtsdekompensation" sein und sie kann schließlich heute selbst chirurgisch angegangen werden.

Im folgenden soll deshalb versucht werden, einen kurzen Überblick über diese bisher wenig bekannte und so häufig verkannte Klappenaffektion zu geben, vor allem auf die Kriterien

*) Herrn Professor Dr. Dr. G. Bodechtel zum 60. Geburtstag.

hinzuweisen, mit denen wir sie am Krankenbett klinisch erkennen können.

Ätiologie: Die Trikuspidalstenose ist fast ausschließlich rheumatischer Genese. Nur in ganz seltenen Fällen kommt sie einmal im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, eines Lupus erythematodes (als *Libmann-Sacks*-Endokarditis) sowie beim Dünndarmkarzinoid vor.

Vorkommen und Häufigkeit: Organische Affektionen der Trikuspidalklappe sind gar nicht so selten, wie gewöhnlich angenommen wird. Nach Autopsiebefunden machen sie etwa 30% der rheumatischen Klappenerkrankungen aus, ohne daß sie deshalb hämodynamisch wirksam zu sein brauchen. In einer Zusammenstellung von 1843 Fällen von rheumatischen Herzklappenfehlern (Tab. 1) war die Trikuspidal-

Tab. 1: Häufigkeit der rheumatischen Triskuspidalklappenaffektionen im Rahmen der übrigen rheumatischen Herzklappenfehler

Autor	Jahr	Gesamtzahl rheumat. Klappenaffektionen	Trikuspidalklappenaffektionen		Trikuspidalstenose	
			absolut	%	absolut	%
Henschen	1916	300	37	12	19	6
Coombs	1924	97	35	36	14	14
Dressler u. *Fischer*	1929	123	38	31	30	24
Bland, Jones u. *White*	1935	100	30	30	11	11
Cook u. *White*	1941	217	47	22	30	14
Smith u. *Levine*	1942	340	92	27	32	9
Garvin	1943	119	43	36	13	11
Aceves u. *Carral*	1947	147	72	49	11	7
Rivero-Varvallo	1950	400	177	44	31	8
Zusammen		1843	571	32	191	11

klappe bei 571 Fällen erkrankt, das sind 32%. Eine echte, hämodynamisch wirksame Trikuspidalstenose lag bei 191 Fällen vor, das sind 11%. Die rheumatische Erkrankung der Trikuspidalklappe tritt praktisch nie für sich allein auf, sondern stets im Rahmen anderer Klappenaffektionen. In einer Übersicht über 319 Trikuspidalvitien (Tab. 2) war die Mitralklappe in

Tab. 2: Häufigkeit rheumatischer Mitral- und Aortenvitien bei rheumatischen Trikuspidalaffektionen

Autor	Trikuspidalvitien	Gleichzeitige Affektion der Mitralklappe in	Gleichzeitige Affektion der Aortenklappe in
Smith und *Levine*	92	100%	75%
Aceves und *Carral*	72	100%	56%
Cook und *White*	47	100%	85%
Garvin	43	99%	88%
Coombs	35	100%	66%
Bland, Jones und *White*	30	100%	81%
insgesamt	319	100%	75%

allen Fällen mit Ausnahme eines einzigen erkrankt. Eine zusätzliche Aortenklappenaffektion lag in 75% der Fälle vor, und zwar vorzüglich eine Aortenstenose. Ebenso wird auch auf die häufige Kombination von Trikuspidalaffektionen mit der Pericarditis rheumatica hingewiesen.

Die meisten rheumatischen Trikuspidalerkrankungen weisen einen gewissen Grad von Stenose auf. Die reinen Trikuspidalinsuffizienzen sind nahezu immer funktionell, also sogenannte relative Insuffizienzen, auf die hier nicht eingegangen werden soll.

Das Vorkommen einer isolierten Trikuspidalklappenaffektion rheumatischer Genese wird heute allgemein verneint. Der einzige bisher bekannte Fall stammt von *Clements* aus dem Jahre 1935 und ist heute recht umstritten. Seine rheumatische Grundlage wird angezweifelt. Wohl sind einzelne Fälle isolierter Trikuspidalstenose beschrieben als Folge einer bakteriellen Endokarditis, so von *Shapiro* und *Ratner*, von *Bain u. Mitarb.*, von *Berezivskaja* sowie von *Bartholomew;* im Rahmen einer mykotischen Endokarditis wie von *Kirschstein* u. *Sidransky* sowie beim Dünndarmkarzinoid. — Über dieses Krankheitsbild ist gerade in den letzten Jahren häufig berichtet worden (u. a. von *Thorson, Diffenbaugh* und *Anderson, Sandler* und *Snow, McKusik, Haider, Bean u. Mitarb., Heilmeyer).* Wir selbst konnten zwei derartige Fälle beobachten, in einem Fall lag eine reine Trikuspidalstenose vor, im anderen überwog die Insuffizienz. Ebenso kann es beim Lupus erythematodes zu einer alleinigen Affektion der Trikuspidalklappe kommen. Einen derartigen Fall haben *Gibson* und *Wood* mitgeteilt.

Die rheumatische TS kommt also stets als zusätzliche Klappenaffektion bei der rheumatischen Erkrankung der Mitral- und Aortenklappe vor. Sie ist damit immer der Ausdruck eines besonders bösartigen Rheumatismus, der sich nicht auf eine Klappe allein beschränkt hat.

Hämodynamik: (Abb. 1.) Die TS erschwert infolge der Widerstandserhöhung an der verengten Klappe den Einstrom des

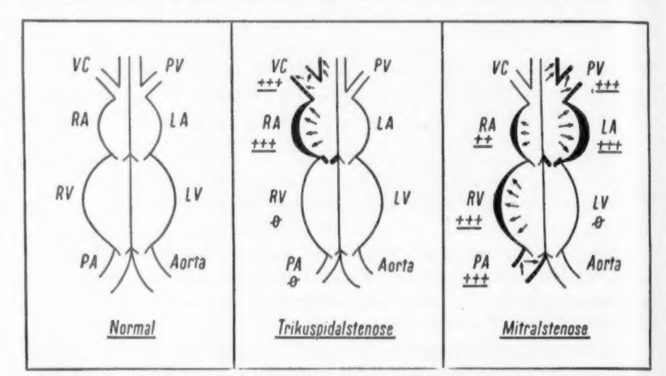


Abb. 1: Schematische Darstellung von Herzfigur und Hämodynamik beim normalen Menschen, bei der TS und bei der Mitralstenose. (RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, PA = A. pulmonalis, VC = Vv. cavae, PV = Lungenvenen, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel.)

Blutes vom rechten Vorhof in die rechte Kammer. Dadurch wird eine normale und ausreichende Füllung der rechten Kammer verhindert. Dies führt einerseits zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens, andererseits zu einer Rückstauung des Blutes in den rechten Vorhof und die Körpervenen. So kommt es zu einer Drucksteigerung in diesem Gebiet und zu einer starken Erweiterung von Vorhof und großen Venen. Der rechte Ventrikel erscheint im Gegensatz dazu ruhig, schlecht gefüllt und klein. — Das verminderte Herzminutenvolumen, der erhöhte Venendruck und die frühzeitige, meist extreme Leberstauung führen zu Ödem und Aszites. Häufig entwickelt sich eine echte kardiale Leberzirrhose mit Milzanschwellung.

Abb. 2 gibt die Druckverhältnisse an der Trikuspidalklappe wieder. Es sind hier Druckwerte, Phonokardiogramm und Elektrokardiogramm schematisch aufgezeichnet, und zwar beim gesunden Menschen und beim Patienten mit TS. Von oben nach unten Druck in der A. pulmonalis, im rechten Ventrikel und im rechten Vorhof.

Normalerweise stellen Vorhof und Ventrikel während der Kammerdiastole, genauer ausgedrückt vom Beginn der Öffnung der Trikuspidalklappe bis zu ihrem Schluß ein kommunizierendes System dar, in dem annähernd Druckgleichheit herrscht. Bei der TS dagegen führt die verstärkte Kontraktion des rechten Vorhofes gegen die verengte Klappe zu einem erheblichen Druckanstieg, der sich aber nicht in die Kammer fortpflanzen kann. Es besteht also während der Vorhofkontraktion hier ein höherer Druck als im Ventrikel; man nennt dies einen Druckgradienten. — Ist die Stenose stärker, so besteht ein derartiger Druckgradient nicht nur während der Vorhofkontraktion, sondern auch zu Beginn oder während der ganzen Diastole. Trotz des hohen Druckes im Vorhof kann das Blut nach Öffnen der Trikuspidalklappe infolge der Stenose nur langsam in die Kammer einströmen. Der Vorhofdruck sinkt deshalb nur langsam ab. Noch bevor der Druck zwischen Vorhof und Kammer ausgeglichen ist, fällt die neue Vorhofkontraktion ein. Diese trifft auf einen prall gefüllten, noch nicht entleerten Vorhof und ruft dadurch eine plötzliche, sehr starke Drucksteigerung hervor, die zu dem schon erwähnten präsystolischen Druckgradienten führt. Beim Vorhofflimmern fehlt die Vorhofaktivität, es fehlt damit die Vorhofkontraktion und die entsprechende Druckwelle im Vorhof. Dagegen findet sich infolge des gehemmten Bluteinstromes während der ganzen Diastole im Vorhof ein höherer Druck als im Ventrikel, es besteht ein holodiastolischer Druckgradient. (Ähnliche Verhältnisse spielen sich bei der Mitralstenose im linken Herzen ab.)

Tritt ein Druckgradient auf, so kommt es zu einer verstärkten Blutströmung. Diese wiederum ruft an der veränderten Klappe

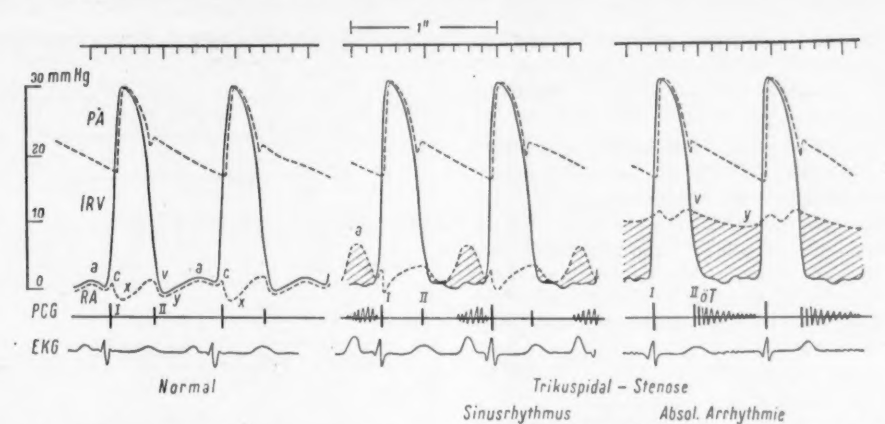


Abb. 2: Schematische Darstellung der Druckverhältnisse, des Phonokardiogramms und des Elektrokardiogramms beim normalen Menschen und bei der TS mit Sinusrhythmus und mit Vorhofflimmern. Druck in A. pulmonalis (PA), rechtem Ventrikel (RV) und rechtem Vorhof (RA) in mmHg. Bei c Schluß, bei v Öffnung der Trikuspidalklappe. Normalerweise herrscht während der Ventrikeldiastole Druckgleichheit zwischen Vorhof und Kammer. Bei der TS findet sich dagegen durch die Einstrombehinderung im Vorhof ein höherer Druck als im Ventrikel (= Druckgradient). Die schraffierten Zonen geben diese Druckgradienten an, welche die Ursache für die entsprechenden Geräusche darstellen. (a = Vorhofkontraktionswelle oder präsystolische Welle.)

Geräusche hervor. So führt der präsystolische Druckgradient beim Sinusrhythmus zum Auftreten eines präsystolischen Geräusches, während der diastolische Druckgradient beim Vorhofflimmern ein diastolisches Dekreszendogeräusch hervorruft. — Ist der Druck im Vorhof sehr hoch, so kann die Klappe so stark aufgestoßen werden, daß ein hörbarer Ton entsteht, der sogenannte Klappenöffnungston.

Zur Klinik: Frauen werden etwa dreimal so häufig befallen wie Männer. Die ersten Zeichen einer TS sind oft unangenehme Pulsationen am Hals, die durch das Auftreten einer starken und kräftigen Vorhofkontraktionswelle im Venenpuls hervorgerufen werden. Häufig stellen die Patienten selbst im Spiegel ein starkes Hüpfen ihrer Halsgefäße fest oder sie werden daraufhin von Bekannten angesprochen. Durch die starke Drucksteigerung im Vorhof und den großen Körpervenen kommt es frühzeitig zur Stauung im großen Kreislauf, vor allem zur Leberstauung mit Aszites und Ödemen. (Gerade die anamnestische Angabe, daß wiederholt Wasser in den Beinen und im Leib vorhanden gewesen sei, ohne daß Atemnot bestand, ist stets verdächtig auf das Vorliegen einer TS.) Die Symptome der fast immer gleichzeitig vorhandenen Mitralstenose werden vermindert: So leiden diese Patienten fast nie an Lungenödembereitschaft, nächtlicher paroxysmaler Dyspnoe, Orthopnoe, Hämoptyse und Neigung zu Erkältungskrankheiten, also an Symptomen, wie wir sie bei den physikalischen Befunden einer Mitralstenose erwarten. — Auffallend ist die Hautfarbe: Die Kranken zeigen ein schmutzig-graues, fast schwärzliches Hautkolorit, von vielen Autoren als „leichtikterisch-leichtzyanotisch" bezeichnet, auch als „olivenfarbig" beschrieben. Als Grund dafür wird die chronische Leberstauung mit erhöhtem Bilirubinspiegel, die periphere Zyanose infolge des verminderten Minutenvolumens und die stark erweiterten Venen angeführt. Auch die Müdigkeit und Schlappheit dieser Patienten ist ein charakteristisches Zeichen, das ebenfalls auf das fast immer stark verminderte Minutenvolumen zurückgeführt wird. Nach Angaben von *Aceves* u. *Carall* sind Leberschwellung in 100%, Ödem in 84%, Zyanose in 56%, Aszites in 48%, typische Jugularvenenpulsationen in 36% vorhanden. Entsprechend der Bösartigkeit des Rheumatismus findet sich bei 78% der Patienten eine rheumatische Vorgeschichte, häufig mit mehreren Attacken.

Klinische Symptomatologie: Es gibt so viele typische Symptome der TS, daß es wirklich erstaunlich ist, wie selten die richtige Diagnose gestellt wird. So wurden nach Mitteilung von *Futcher*, der 1911 die erste Zusammenstellung aller bis damals bekannten Fälle von TS machte, nur 6% klinisch diagnostiziert. Auch die heutigen Angaben sind nicht viel besser: *Aceves* u. *Carall* berichten von 34%, *Garvin* von 23%, *Smith* u. *Levine* von 16%, in denen die richtige klinische Diagnose intra vitam gestellt wurde. Und doch meint *Paul Wood*, daß heute die Diagnose am Krankenbett in 80% gestellt werden könnte, wenn die typische Symptomatologie bekannt ist und darauf geachtet wird.

1. Der Venenpuls. Er spiegelt die Druckvorgänge im rechten Vorhof als Volumpuls wieder und steht im Mittelpunkt der Symptomatologie der Trikuspidalfehler. (Ein kurzer Überblick über die praktische Bedeutung des Venenpulses und seine Handhabung wird in einer der nächsten Nummern dieser Zeitschrift gegeben werden.) Abb. 3 gibt den typischen

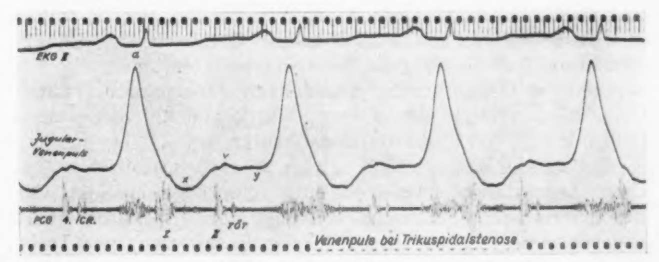


Abb. 3: Jugularvenenpuls, EKG und Phonokardiogramm bei einer 27j. Pat. mit TS, Mitral- und Aortenstenose. Typisch für die TS ist die hohe und spitze a-Welle (= Vorhofkontraktionswelle) im Venenpuls, der das präsystolische Geräusch entspricht. Der verzögerte Einstrom des Blutes durch die verengte Klappe kommt durch den geringen Abfall von v nach y zum Ausdruck. Nach dem 2. Herzton deutlich sichtbar der Trikuspidalöffnungston (TÖT).

Ablauf des Venenpulses bei einer Patientin mit TS wieder. Der wesentliche und augenfällige Befund daran ist die hohe und spitze a-Welle (= präsystolische oder Vorhofkontraktionswelle), die im Gegensatz zum normalen doppelgipfeligen Venenpuls das Bild beherrscht. Diese wird durch die starke Kontraktion des prall gefüllten rechten Vorhofes gegen das Hindernis der TS hervorgerufen. Die zweite Welle im Venenpuls, insbesondere der Abfall von „v" nach „y" (= Einstrom des Blutes vom Vorhof in den Ventrikel) ist nur gering ausgebildet und verzögert als Ausdruck des gehemmten und verzögerten Einstromes des Blutes durch die verengte Klappe. Es findet sich also am Bulbus jugularis (etwa unter dem kaudalen Ende des Musculus sternocleidomastoides gelegen), an dem der Venenpuls gewöhnlich am besten beobachtet werden kann, bei der TS eine starke, hüpfende Pulsation, die beim Abtasten des Carotispulses diesem vorausgeht, also präsystolisch ist. Diese Feststellung ist wichtig zur Unterscheidung des systolischen Venenpulses bei der Trikuspidalinsuffizienz *(Blömer)*. Die erste Beschreibung und auch Aufzeichnung dieser starken Vorhofkontraktionswelle als typisches Zeichen der TS stammt von *Mackenzie* aus dem Jahre 1894. Ebenso zeigt die Leber eine starke präsystolische Pulsation, die vom systolischen oder positiven Leberpuls der Trikuspidalinsuffizienz zu unterscheiden ist.

Diese typischen Veränderungen des Jugularvenenpulses finden sich in etwa 36% der Fälle mit TS, ihr Fehlen schließt diesen Herzfehler also nicht unbedingt aus. Im Gegensatz dazu

tritt der typische Leberpuls frühzeitiger auf und ist häufiger zu beobachten, worauf schon *Friedreich* 1865 hingewiesen hat. Mit Auftreten von Vorhofflimmern verschwinden die typischen Venenpulsationen.

2. Die Herzpalpation: Das Herz selbst ist „ruhig"; es finden sich bei der Abtastung nie die Zeichen eines hypertrophischen rechten Ventrikels, wie diese häufig bei der Mitralstenose zu beobachten sind. Auch eine Pulsation im Pulmonalisbereich oder ein tastbarer Klappenschluß der Pulmonalis, die auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen könnten, sind nicht wahrzunehmen. Darauf muß besonders hingewiesen werden, denn eine Rechtshypertrophie, beispielsweise im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie, kann ebenfalls zum Auftreten einer hohen präsystolischen Welle im Venenpuls führen. Für die TS ist aber gerade die hohe a-Welle im Venenpuls bei fehlenden Zeichen von Rechtshypertrophie das typische Zeichen.

3. Die Auskultation: Ebenso wie der Venenpuls sind auch die Auskultationsphänomene der TS von der Aktivität des rechten Vorhofes abhängig; sie sind also beim Sinusrhythmus und beim Vorhofflimmern verschieden, genau wie dies für die Geräusche der Mitralstenose gilt.

Der Auskultationspunkt der Trikuspidalklappe liegt etwa im 4. ICR. am linken Sternalrand. Die Geräusche werden in dieser Gegend bis etwa zur MCL. am besten wahrgenommen. Sie lassen sich meistens schon durch diese Lokalisation von den Mitralgeräuschen unterscheiden, die gewöhnlich mehr nach außen fortgeleitet werden und oft in der vorderen Axillarlinie am lautesten zu hören sind. Das ist bei den Trikuspidalgeräuschen nie der Fall. — Ein weiteres wesentliches Kennzeichen dieser Geräusche ist die Erscheinung, daß sie während der Inspiration an Lautstärke zunehmen im Gegensatz zu den Mitralgeräuschen, die dabei leiser werden. Diese Beobachtung wurde von *Rivero-Carvallo* 1946 erstmals bei der Trikuspidalinsuffizienz als sogenanntes „systolisches Zeichen", 1955 bei der TS als „diastolisches Zeichen" beschrieben. Es war in 90% seiner Fälle positiv. Oft treten Trikuspidalgeräusche während der Inspiration überhaupt erst auf, während sie in der Exspiration nicht vorhanden sind. Der Grund dafür liegt darin, daß während der Inspiration durch den Sog auf die großen Körpervenen die Blutströmungsgeschwindigkeit und damit das Schlagvolumen des rechten Herzens zunehmen. Ein weiteres, für die Trikuspidalgeräusche charakteristisches Zeichen ist, daß sie in Rechtslage lauter werden im Gegensatz wiederum zu den Mitralgeräuschen, die in Linkslage am lautesten zu hören sind.

Bei erhaltener Vorhofkontraktion, also beim Sinusrhythmus, hören wir gewöhnlich ein präsystolisches Geräusch in der Trikuspidalgegend. Dieses Präsystolikum ist weicher und höher frequent als das der Mitralstenose. Es geht meistens nicht wie dieses als Kreszendogeräusch in den betonten 1. Ton über, sondern ist von diesem deutlich abgesetzt. (Ein derartiges Beispiel gibt Abb. 4 wieder. Dabei sind die Geräusche in der oberen Kurve während der Exspiration, in der unteren Kurve während der Inspiration aufgezeichnet. Die erhebliche Zunahme der Lautstärke ist deutlich zu sehen.)

Ist die Stenose stärkeren Ausmaßes, so daß während der ganzen Diastole ein Druckgradient zwischen Vorhof und Ventrikel besteht, so findet sich ein holodiastolisches Geräusch in Form eines Dekreszendogeräusches, das am Ende der Diastole in das präsystolische Geräusch übergeht (Abb. 5). Auch hier nehmen die Geräusche während der Inspiration erheblich an Lautstärke zu.

Mit Auftreten von Vorhofflimmern verschwindet mit der hohen a-Welle im Venenpuls auch das präsystolische Geräusch. Es bleibt nur das diastolische Geräusch, jetzt als reines Dekreszendogeräusch erhalten. Mitunter tritt es jetzt überhaupt erst auf, während vorher nur das Präsystolikum vorhanden war. Auch das diastolische Geräusch der Tri-

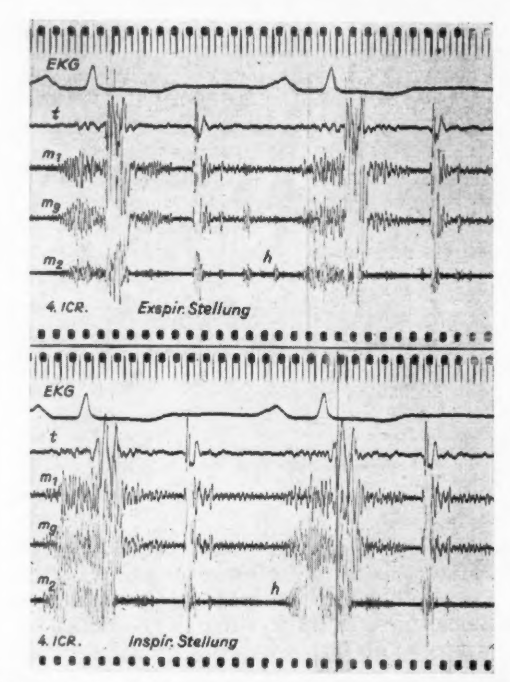


Abb. 4: EKG und Phonokardiogramm bei einer 27j. Pat. mit TS, Mitral- und Aortenstenose bei Sinusrhythmus. Präsystolisches, vom 1. Herzton deutlich abgesetztes Geräusch, weiterhin ein Trikuspidalöffnungston nach dem 2. Herzton in Exspirationsstellung (obere Kurve). Sowohl das Präsystolikum wie der TOT nehmen während der Inspiration (untere Kurve) deutlich an Lautstärke zu.

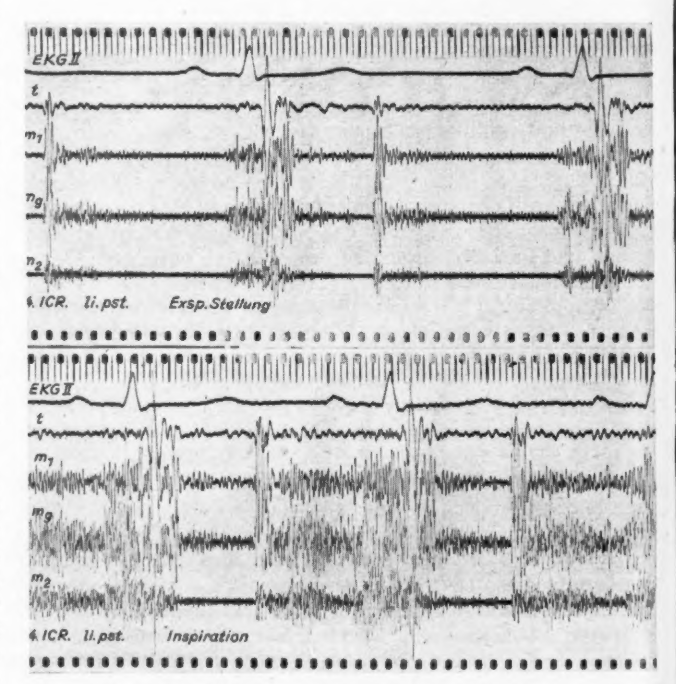


Abb. 5: EKG und Phonokardiogramm bei einer 24j. Pat. mit TS, Mitral- und Aortenstenose sowie Pulmonalinsuffizienz (Vierklappenvitium). Präsystolisches und diastolisches Dekreszendogeräusch in Exspiration (obere Kurve). Beide Geräusche nehmen während der Inspiration (untere Kurve) erheblich an Lautstärke zu und gehen ineinander über.

kuspidalstenose ist höher frequent, das heißt weicher als das der Mitralstenose und hat nie diesen rauhen, oft polternden, rumpelnden Charakter. Deshalb ist es nur in seltenen Fällen als Schwirren tastbar.

Abb. 6 zeigt ein derartiges Beispiel. Es handelt sich hierbei um eine 23jährige Patientin, die als Mitralstenose in die Klinik eingewiesen wurde, die aber die typische Symptomatologie der TS bot mit präsystolischem Venen- und Leberpuls, vor allem mit einem weichen, vom ersten Ton deutlich abgesetzten präsystolischen Geräusch, das bei Inspiration lauter wurde (siehe die zwei oberen Kurven). Einige Tage später waren die Symptome über Nacht verschwunden,

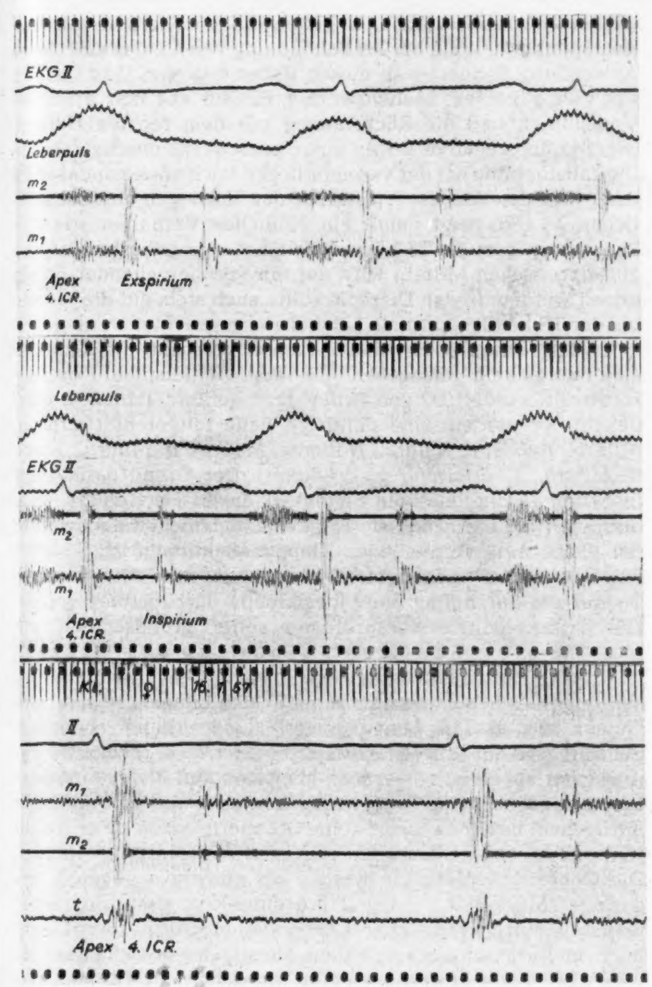


Abb. 6: EKG, Leberpuls und Phonokardiogramm bei einer 23j. Pat. mit TS, Mitral- und Aortenstenose. Präsystolische Leberpulsation, ein vom 1. Herzton deutlich abgesetztes, weiches, präsystolisches Geräusch, das der präsystolischen Leberpulsation zeitlich entspricht. Trikuspidalöffnungston (TÖT). Exspirationsstellung (obere Kurve). In der Inspiration (mittlere Kurve) nimmt das Präsystolikum deutlich an Lautstärke zu. Wenige Tage später hatte sich bei der Patientin Vorhofflimmern eingestellt (unterste Kurve). Es findet sich jetzt nur ein langgezogenes diastolisches Dekreszendogeräusch, während das präsystolische Geräusch und der präsystolische Leberpuls mit Fortfall der Vorhofkontraktion verschwunden sind.

es fand sich jetzt ein langgezogenes diastolisches Dekreszendogeräusch. Wie die unterste Kurve zeigt, hatte sich Vorhofflimmern entwickelt. Mit Verschwinden der Vorhofkontraktion waren die präsystolische Venen- und Leberpulsation sowie das präsystolische Geräusch nicht mehr nachzuweisen.

Ein weiteres Auskultationsmerkmal ist der sogenannte Trikuspidalöffnungston, der erstmals 1955 von *Kossmann* beschrieben wurde. Er ist oft nur schwer von einem gleichzeitig vorhandenen Mitralöffnungston zu unterscheiden, nimmt aber ebenso wie die Trikuspidalgeräusche in Rechtslage und während der Inspiration an Lautstärke zu. Außerdem tritt er gewöhnlich später als der Mitralöffnungston auf. Vergleiche dazu die Abb. 2, 3 und 5.

Ist die TS kombiniert mit einer Insuffizienz, so ist neben den diastolischen Geräuschen zusätzlich auch ein systolisches Geräusch zu hören, das bei der reinen Insuffizienz das auskultatorische Phänomen ist. Der Pulmonalton ist bei der TS fast nie betont, wie dies gewöhnlich bei der Mitralstenose der Fall ist, sondern eher leiser.

4. Sonstige Befunde am Krankenbett: Auf Grund des kleinen Minutenvolumens findet sich im allgemeinen ein kleiner, schlecht gefüllter Puls. Der Blutdruck ist niedrig, die Amplitude klein. Dies gilt besonders für die Fälle von TS, bei denen neben der Mitralstenose noch zusätzlich eine Aortenstenose vorliegt. (Eine Ausnahme machen hier die Fälle, die mit einer Aorteninsuffizienz einhergehen. Sie zeigen dann den für diesen Herzfehler typischen pulsus celer et altus mit Kapillarpuls. Die Kombination mit einer Aorteninsuffizienz ist aber ausgesprochen selten; wir haben sie ein einziges Mal gesehen.)

Neben der fast immer vergrößerten, derben und pulsierenden Leber findet sich nicht selten auch eine tastbare Milz. Ein zu palpierender Milztumor auf Grund einer kardialen Stauung im Rahmen einer Rechtsdekompensation ist ein äußerst seltenes Phänomen, dessen Vorkommen von vielen Klinikern überhaupt abgelehnt wird. Die TS ist dagegen neben dem Panzerherzen der einzige „Herzfehler", in dessen Verlauf die Entwicklung einer echten Cirrhose cardiaque mit tastbarem Milztumor durchaus keine Seltenheit ist.

5. Der Röntgenbefund (Abb. 7, S. 508): Die Trikuspidalfehler zeigen einen typischen Röntgenbefund. In der Herzsilhouette erscheint der rechte Vorhof stets extrem erweitert und beherrscht das Bild der ganzen Herzfigur, kenntlich am großbogigen Ausladen der rechten Kontur, die scharf begrenzt bis herauf in den Schatten der V. cava superior reicht. Diese wiederum ist ebenfalls stark erweitert. Wir finden diese charakteristische rechte Herzkontur bei allen Trikuspidalfehlern, sowohl bei der Stenose wie bei der Insuffizienz. — Auch die angeborene Mißbildung der Trikuspidalklappe, das Ebstein-Syndrom, zeigt das gleiche Bild.

Die starke Erweiterung des rechten Vorhofes kommt auch auf dem Bild im 2. Schrägen zur Darstellung. Hier springt die vordere Kontur stark vor, sie reicht ebenfalls weit herauf und geht in diesem Strahlengang bis in die Aortenschatten. Dieses erhebliche Vorspringen der vorderen Kontur hat hierbei nichts mit einer Erweiterung der rechten Kammer zu tun; für die Vorhofvergrößerung ist gerade die Erscheinung typisch, daß die vordere Herzkontur so weit nach oben hin noch erweitert ist und nach vorne vorspringt. Bei der TS ist ferner wesentlich, daß diese enorme Vergrößerung des rechten Vorhofes ohne nennenswerte Vergrößerung von rechtem Ventrikel und A. pulmonalis einhergeht. Die Lunge erscheint relativ struktur- und gefäßarm mit klaren, durchsichtigen Lungenfeldern, wie wir sie bei der Pulmonalstenose zu sehen gewohnt sind. Eine stärkere Lungenstauung, die Zeichen einer pulmonalen Hypertonie sowie die Manifestation einer Rechtshypertrophie im Röntgenbild sind nicht zu vereinbaren mit der Diagnose einer TS. Bei der Durchleuchtung im 1. Schrägen können wir den typischen Venenpuls mit der hüpfenden präsystolischen Welle sehr gut an der V. cava inferior über dem Zwerchfell beobachten, besonders gut während der Inspirationsphase.

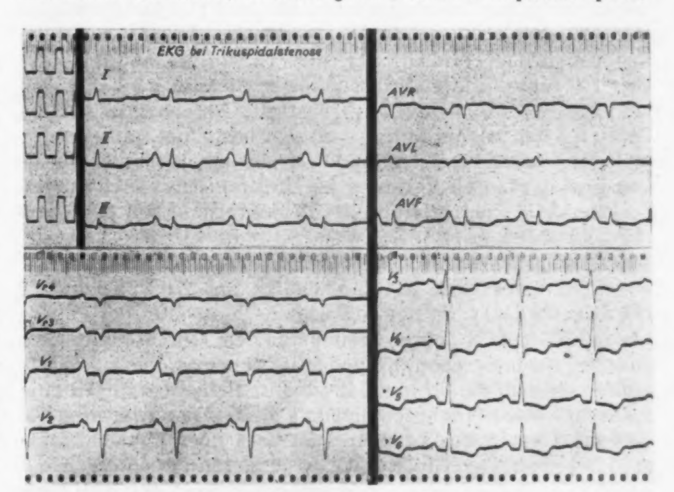


Abb. 8: Elektrokardiogramm bei einer 24j. Pat. mit TS, Mitral- und Aortenstenose. Beachte die hohen und spitzen P-Zacken, ohne daß sich Zeichen von Hypertrophie des rechten Ventrikels finden. Gerade die Kombination: Hypertrophie des rechten Vorhofes bei fehlender Hypertrophie des rechten Ventrikels ist für die TS typisch.

6. Das Elektrokardiogramm: (Abb. 8). Auch für das EKG der TS ist die Vorhofsaktivität von Bedeutung, denn hier sind es gerade die P-Zacken, welche die typischen Veränderungen zeigen. Wir finden hohe und spitze P-Zacken, oft in einer extremen Form, als Ausdruck von Hypertrophie und Dilatation des rechten Vorhofes. In einem unserer Fälle konnten wir P-Zacken in den rechtspräkordialen Ableitungen von fast 1 mV ausmessen. Wir finden aber keine Zeichen von Hypertrophie des rechten Ventrikels. Hohe P-Zacken nach Art des P-Pulmonale sind uns bei Drucksteigerungen im kleinen Kreislauf durchaus geläufig. Sie gehen dann aber stets mit den Zeichen der Rechtshypertrophie einher, deren Ursache für Kammer und Vorhof die gleiche ist: nämlich die Widerstandserhöhung im

kleinen Kreislauf bei der pulmonalen Hypertonie oder die Widerstandserhöhung an der Pulmonalklappe bei der Pulmonalstenose. — Anders bei der TS: Hier liegt das Hindernis vor dem rechten Ventrikel, der nicht belastet ist und nicht hypertrophiert. Belastet ist allein der rechte Vorhof, der deshalb allein die Zeichen der Hypertrophie zeigt. So ist für die TS im EKG gerade die dissoziierte Hypertrophie von Vorhof und Kammer typisch: Hypertrophie des Vorhofes bei fehlender Hypertrophie der Kammer.

Nicht selten finden wir daneben auch breite und doppelgipfelige P-Zacken in einer Kombination eines P-Mitrale mit einem P-Pulmonale, die auf die gleichzeitg vorhandene Mitralstenose hinweist. Beim Auftreten von Vorhofflimmern verschwinden diese geschilderten Erscheinungen. Das EKG zeigt dann keinen für die TS typischen Befund und ist für die Diagnose wertlos.

7. Der Herzkatheterismus: Mit Hilfe der Sondierung von rechtem Vorhof und Ventrikel kann der Druckgradient an der stenosierten Trikuspidalklappe direkt gemessen werden. Zieht man den Katheter unter fortlaufender Druckmessung aus der rechten Kammer in den rechten Vorhof zurück, so findet sich normalerweise während der Ventrikeldiastole im Vorhof und im Ventrikel der gleiche Druck. Bei der TS dagegen liegt die a-Welle bzw. in schweren Fällen der ganze Vorhofdruck erheblich über dem diastolischen Ventrikeldruck. Es besteht ein präsystolischer bzw. holodiastolischer Druckgradient. — Wird der übrige Lungenkreislauf sondiert, so finden sich hier gewöhnlich normale Druckverhältnisse trotz Vorliegen einer Mitralstenose. Ebenso ist der mittels des Lungenkapillardruckes indirekt gemessene Druck im linken Vorhof nie wesentlich gesteigert, auch wenn eine hochgradige Mitralstenose vorliegt. So maskiert die TS die hämodynamischen Auswirkungen und damit die Symptome der Mitralstenose, deren Schweregrad auch mit Hilfe der Herzsondierung nicht sicher eingeschätzt werden kann. Es ist eben stets die erste Stenose im Strombett, die das wirksame Hindernis für den Blutstrom darstellt und das Minutenvolumen verkleinert. Die dahinterliegenden Klappen werden dadurch entlastet, auch wenn sie hochgradig verengt sind. Darin ist auch der Grund zu suchen, weshalb bei Kombination mehrerer Klappenstenosen die Aortenstenose als letzte Klappenaffektion häufig klinisch nicht erkannt wird.

Verlauf und Prognose werden nicht allein von der TS bestimmt, sondern von den begleitenden Klappenaffektionen bzw. dem Verhältnis ihres Schweregrades zueinander.

Von *Smith* u. *Levine* wird die Überlebensdauer vom Auftreten der ersten Dekompensation bis zum Tod für die Mitralstenose mit 1,4 Jahren, für die Aortenstenose mit 2,9 Jahren angegeben. Liegt gleichzeitig eine TS vor, so beträgt diese Zeit 7,4 Jahre, und zwar bei mäßiger Stenose 8,3 Jahre, bei schwerer TS 6,5 Jahre. Das günstigste Ergebnis zeigen die Fälle, bei denen eine Mitral- und Aortenstenose mit einer TS mäßigen Grades kombiniert sind. Die TS hat also einen günstigen Einfluß auf den Verlauf einer „Mitral- bzw. Aortenstenosenkrankheit", indem sie den Lungenkreislauf vor Blutüberfüllung schützt.

Und doch schränkt ein wesentlicher Punkt diesen scheinbar günstigen Effekt der TS ein, nämlich der Zustand des Herzmuskels. So liegt das Durchschnittsalter der Patienten mit TS mit 34 Jahren weit unter dem Durchschnittsalter anderer rheumatischen Klappenaffektionen. *Cook* u. *White* wiesen deshalb darauf hin, daß jüngere Patienten mit TS eine viel schlechtere Prognose haben als ältere. Und zwar deshalb, weil die TS stets das Zeichen eines bösartigen Rheumatismus am Herzen ist. Der Großteil dieser jüngeren Patienten erliegt nicht den Folgen der hämodynamischen Auswirkungen ihrer Klappenfehler, sondern den immer wieder aufflackernden Rheumatismusschüben. — Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit der rheumatischen Attacken ab. So sterben in der älteren Gruppe die Patienten schließlich an den Folgen ihrer Vitien.

Die TS ist also beim jüngeren Patienten stets der Ausdruck eines bösartigen Rheumatismus und deshalb als signum mali ominis zu werten. — Beim älteren Menschen beeinflußt sie die hämodynamischen Auswirkungen einer Mitral- oder Aortenstenose günstig und wirkt dadurch lebensverlängernd.

Therapie: Sie richtet sich ebenfalls nicht nur nach der TS allein, sondern hat vor allem der Mitral- und Aortenstenose Rechnung zu tragen sowie dem Zustand des Myokards. Überwiegen dagegen die Symptome der Einflußstauung an der verengten Trikuspidalklappe, so gelten für die Therapie alle Gesichtspunkte, wie sie bei der Behandlung von Aszites und Ödem Anwendung finden. — In diesen Fällen hat eine Digitalisierung keinen nennenswerten Einfluß auf den erhöhten Venendruck und die Rückstauung vor dem rechten Herzen. (Gerade der negative Erfolg einer konsequent durchgeführten Digitalistherapie bei der vermeintlichen Rechtsdekompensation einer Mitralstenose ist typisch für das Vorliegen einer zusätzlichen TS. Sie zeigt damit ein ähnliches Verhalten wie das Panzerherz, dem die TS hämodynamisch sehr nahesteht.) Auch mit diuretischen Mitteln wird nur ein vorübergehender Erfolg erzielt werden. In der Therapie sollte auch stets auf die gerade bei der TS häufige kardiale Leberzirrhose geachtet werden.

In den letzten Jahren hat man nun versucht, die TS auch chirurgisch anzugehen. Die erste Trikuspidal-Kommissurotomie wurde 1952 von *Bailey* durchgeführt. Trotzdem wurden bisher nur einzelne derartige Fälle mitgeteilt *(Derra u. Mitarb., Dubost u. Mitarb., Hollman, McCord u. Mitarb., Trace u. Mitarb., Chesterman* u. *Whitaker).* Der Grund dafür liegt nicht nur in der relativen Seltenheit dieses Herzfehlers, sondern vielmehr darin, daß die TS gewöhnlich nicht die schwerste der gleichzeitig vorhandenen Klappenaffektionen ist. So wurden wiederholt Fälle mitgeteilt, bei denen trotz Vorliegen einer TS nur die Sprengung der Mitralklappe durchgeführt wurde. Die Trikuspidal-Kommissurotomie sollte grundsätzlich nie ohne die gleichzeitige Sprengung der Mitralstenose durchgeführt werden, sonst besteht durch die Beseitigung des Schutzmechanismus für den Lungenkreislauf die Gefahr des akuten Lungenödems. (Leider kann eben der Schweregrad der Mitralstenose infolge der TS von vorneherein nie sicher abgeschätzt werden.) Nachdem nun *Bailey* eine Methode angegeben hat, von rechts her auch die Mitralklappe anzugehen, bestehen heute keine Schwierigkeiten mehr, beide Klappen in einer Sitzung zu sprengen *(Coblentz u. Mitarb.).* Die Operationsergebnisse werden als günstig angegeben bei geringer Mortalität. — Die Trikuspidal-Kommissurotomie ist heute die einzige Möglichkeit, Leberstauung, Aszites und Ödem auch in fortgeschrittenen Fällen günstig zu beeinflussen. Es wird aber davor gewarnt, jüngere Menschen mit TS der Operation zu unterziehen. Der Grund dafür liegt in dem meist noch aktiven rheumatischen Geschehen am Herzmuskel, das das Operationsrisiko wesentlich erhöht und den Erfolg durch die Rezidivgefahr einschränkt.

Duroziez hat bereits 1868 das Krankheitsbild der TS mit einem Satz treffend umschrieben, als er sagte, man sollte stets an das Vorliegen einer TS denken, wenn ein zyanotischer Patient mit stark erweiterten Venen, mit Aszites und Ödem fähig ist, ohne Dyspnoe flach zu schlafen, besonders wenn es sich um eine Frau handelt.

Schrifttum: Aceves, S. und Carral, R.: 2. Interamer. Kardiologie-Kongreß Mexico (1946); diess.: Amer. Heart J., 34 (1947), S. 114. — Baehr, G., Klemperer, P. u. Schifrin, A.: Trans. Ass., Amer. Phys., 50 (1935), S. 139. — Baggenstoß, A. H.: Proc. Mayo Clinic, 27 (1952), S. 412. — Bain, R. C., Geraci, J. E., Dushane, J. W. u. Edwards, J. E.: Proc. Mayo Clinic, 27 (1952), S. 180. — Bartholomew, A. A. (London): J. roy. nav. med. Serv., 40 (1954), S. 89. — Bean, W. B., Olch, D. u. Weinberg, H. B.: Circulation, 12 (1955), S. 1. — Berezovskaia, E. K.: Klin. Med. (Moskau), 32 (1954), S. 80. — Bland, E. F., Jones, T. D. u. White, P. D.: Amer. Heart J., 10 (1935), S. 995. — Blömer, H.: Med. Klin., 51 (1956), S. 993. — Chesterman, J. T. u. Whitaker, W.: Thorax (London), 10 (1955), S. 321. — Clements, A. B.: Amer. J. Med. Sci., 190 (1935), S. 389. — Coblentz, B., Dubost, Ch. u. Lenègre, J.: Arch. Mal. Cœur (1955), S. 648. — Cook, W. P. u. White, P. D.: Brit. Heart J., 3 (1941), S. 147. — Derra, E., Grosse-Brockhoff, F. u. Loogen, F.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 288 (1957), S. 106. — Diffenbaugh, W. G. u. Anderson, R. E.: A.M.A. Arch. Surg., 73 (1956), S. 21. — Dressler, W. u. Fischer, R.: Klin. Wschr., 8 (1929), S. 1269, S. 1316; diess.: Z. Kreisl.-Forsch., 22 (1930), S. 188. — Friedreich, N.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 1 (1865), S. 242. — Futcher, T. B.: Amer. J. Med. Sci., 142 (1911), S. 625. — Garvin, C. F.: Arch. Int. Med., 72 (1943), S. 104. — Gibson, R. u. Wood, P.: Brit. Heart J., 17 (1955), S. 552.— Haider, L.: Wien. klin. Wschr., 68 (1956), S. 536. — Heilmeyer, L.: Med. Klin., 53 (1958), S. 606. — Hollman, A.: The Lancet (1956), S. 535. — Kirschstein, R. L. u. Sidransky, H.: Arch. Path., 62 (1956), S. 103. — Kossmann, C. E.: Circulation, 11 (1955), S. 378. — Laake, H.: Acta Med. Scand. (1958), S. 109. — Libman, E. u. Sacks, B.: Arch. Int. Med., 33 (1924), S. 701. — McKusick, V. A.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 98 (1956), S. 13. — Mackenzie, J.: J. Path. Bact., 2 (1894), 84, S. 273; ders.: The Study of the Pulse. Edinburgh (1902). — McCord, M. C., Swan, H. u. Blount, S. G.: Amer. Heart J., 48 (1954), S. 405. — Rivero-Carvallo, J. M.: Arch. Inst. Cardiol. Mexico, 16 (1946), S. 531; ders.: Arch. Inst. Cardiol. Mexico, 20 (1950), 1. — Sandler, M.: Lancet (1958), S. 137. — Shapiro, I. E. u. Ratner, S. V.: Klin. Med. (Moskau), 29 (1951), S. 82. — Shearn, M. A. u. Pirofsky, B.: A.M.A. Arch. Int. Med., 90 (1952), S. 790. — Smith, J. A. u. Levine, S. A.: Amer. Heart J., 23 (1942), S. 739. — Trace, H. D., Bailey, Ch. P. u. Wendkos, M. H.: Amer. Heart J., 47 (1954), S. 613. — Thorson, A. H.: Amer. Heart J., 52 (1956), S. 444.

Anschr. d. Verff.: Drr. med. H. Blömer u. W. Rudolph, II.. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1.

DK 616.126.461

Aus der II. Med. Klinik der Universität, München (Direktor: Prof. Dr. Dr. *Gustav Bodechtel*)

Die Vitaminfunktion der Pantothensäure im Stoffwechsel der tierischen Zelle*)

von OTTO WIELAND

Zusammenfassung: Zahlreiche Vitamine spielen als Kofermente lebenswichtiger Enzymreaktionen im Tierkörper eine entscheidende Rolle. Dies gilt vor allem für die Vertreter des B-Komplexes, deren Wirkungsweise in der Mehrzahl heute gut bekannt ist. Durch die rapide Entwicklung der biochemischen Forschung wurde neuerdings auch die Funktion der Pantothensäure, die ebenfalls der Vitamin-B-Gruppe angehört, in allen Einzelheiten aufgeklärt. Die biologisch aktive Form der Pantothensäure stellt das Koenzym A dar, eine Sulfhydrylverbindung, die auf Grund ihrer freien SH-Gruppe zur reversiblen Anlagerung organischer Säurereste (Acylreste) befähigt ist. Diese Thioesterbindung des Koenzym A (Acyl-Mercaptanbindung) gehört zu den energiereichen Verbindungen der Zelle und ist etwa der ATP-Bindung gleichwertig. Somit beruht das Wesen der Koenzym-A-Funktion in einer Aktivierung der sonst wenig reaktionsfähigen Karbonsäuren, die dadurch zum weiteren Umsatz gebracht werden können. Solche Azylierungs- bzw. Azetylierungsvorgänge sind im Stoffwechsel außerordentlich weit verbreitet. Im Mittelpunkt steht hier die „aktivierte Essigsäure", neuerdings als Azetyl-Koenzym A erkannt, welche als gemeinsames Zwischenprodukt aus dem Kohlehydrat-Fett- und Eiweißstoffwechsel hervorgeht und den basalen Brennstoff der Zelle darstellt. Aber auch für eine Vielzahl synthetischer Reaktionen bildet das Azetyl-Koenzym A den Grundbaustein, so z. B. Aufbau von Fettsäuren, der Ketonkörper, der Sterine (Cholesterin, Steroidhormone), der Porphyrine, des Azetyl-Cholins und vieler anderer. Bei dieser zentralen Position des Koenzym A nimmt es nicht wunder, daß Pantothensäuremangel zu den vielseitigsten Ausfallserscheinungen führt, wie sie vor allem aus Tierversuchen, aber auch aus klinischen Beobachtungen bekannt sind.

Summary: In the animal body numerous vitamins play an important role as coenzymes in enzyme reaction of vital importance. This especially applies for the vitamins of the B-complex the mode of action of which are mostly well known. Thanks to the rapid development of biochemical research the function of pantothenic acid, which belongs also to the vitamin B-group, has recently been clarified in all its details. The biologically active form of pantothenic acid is the coencyme A, a sulfhydrylic compound which, due to its free SH-group, is capable of combining reversibly organic acid residues (acyl-residues). This thio-ester compound of the coencyme A (acyl-mercaptan bond) is one of the compounds of the cell, being rich in energy, and is more or less equal to the ATP compound. Thus, the function of coencyme is based on an activation of the carbon acids which usually show only little responsiveness. Such processes of acylation or acetylation are widely distributed in the metabolism. The centre of it is the activated acetic acid, recently recognized as acetyl-coencyme A which originates from the metabolism of carbohydrate fat and protein as a common intermediate product and is the basic fuel of the cell. Acetyl-coencyme A also forms the basic link for a large number of synthetic reactions, e.g. the synthesis of fatty acids, ketone bodies, sterines (cholesterin, steroid hormones), the porphyrines, the acetylcholine and many more. Considering the central position of coencyme, it is no wonder that a deficiency of pantothenic acid results in various deficiency symptoms, as we have learned chiefly from animal tests and from clinical observations.

Résumé: De nombreuses vitamines jouent un rôle essentiel comme coferment de réactions enzymatiques vitales dans l'organisme animal. Cela vaut surtout pour les représentants du complexe B dont le mode d'action, pour la plupart, est bien connu aujourd'hui. Grâce au rapide développement des recherches biochimiques la fonction de l'acide pantothen, qui appartient également au groupe des vitamines B, a été élucidé récemment dans tous ses détails. La forme biologique active de l'acide pantothen est représentée par la coenzyme A, une combinaison sulfhydryl qui, en raison de son groupe SH libre est capable de provoquer la fixation réversible de restes d'acides organiques (restes acyls). Cette liaison thioester appartient aux combinaisons de la cellule recélant une grande énergie et elle est à peu prés équivalente à la liaison A-T-P. Ainsi la nature de la fonction coenzyme A réside dans une activation des acides carboniques, ordinairement peu susceptibles d'entrer en réaction, et qui ainsi peuvent être amenés à former d'autres réactions. De tels phénomènes d'acylation ou d'acétylation sont extrèmement répandus dans le métabolisme. Au centre se trouve ici « l'acide acétique activé » reconnu récemment comme acetyl-coenzyme A, qui est le produit intermédiaire commun du métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des matières albuminoïdes ; il représente le combustible basal de la cellule. Mais également pour un grand nombre de réactions synthétiques l'acetyl-coenzyme A constitue le constituant fondamental par exemple de la structure d'acides gras, des cétones, des stérines (cholesterine, steroïdhormones), des porphyrines, de l'acetyl-choline et de nombreux autres. Etant donné cette position centrale de la coenzyme A il n'est pas étonnant qu'une carence d'acide pantothen entraîne les phénomènes de carence les plus variés, tels qu'ils sont connus surtout par des expériences faites sur les animaux mais aussi à la suite d'observations cliniques.

Was liegt näher, als im Rahmen einer ernährungsbiologischen Veranstaltung über Vitamine zu sprechen, zumal in diesem Kreise, dessen Vorsitzender lebhaft dabei mitgewirkt hat, die Lehre von den Vitaminen wissenschaftlich zu begründen und auszubauen. Dies liegt über 50 Jahre zurück und in der Zwischenzeit hat sich aus diesem Zweig der Naturforschung ein gewaltiger Baum entwickelt. Ernährung und Vitamine — diese beiden Begriffe sind heute in unserem Denken nicht mehr voneinander zu trennen, und selbst der nicht speziell Gebildete weiß, daß der Wert unserer Nahrung nicht allein durch ihren Gehalt an Brennstoffen, sondern auch durch das Vorkommen einer Anzahl besonderer Wirkstoffe, eben dieser Vitamine, bestimmt wird. Den Arzt und Naturforscher wird diese Feststellung allerdings nicht befriedigen können, vielmehr drängt es ihn, nicht nur aus theoretischen, sondern auch aus praktischen Gesichtspunkten heraus, zu wissen, auf welche Weise diese für die Aufrechterhaltung des Lebens unentbehrlichen Nahrungsfaktoren ihre Wirkung im Organismus entfalten.

In den letzten Jahrzehnten ist die Zahl derjenigen Stoffe, denen für den Tierkörper Vitamincharakter zuerkannt wurde, infolge der rapiden wissenschaftlichen Entwicklung beträchtlich angewachsen, und so nimmt es nicht wunder, daß wir gegenwärtig noch nicht in der Lage sind, Aufgabe und Wirkungsweise aller dieser Wirkstoffe zu übersehen. Für eine bestimmte Gruppe von Vitaminen, die allgemein als B-Komplex zusammengefaßt werden, zeichnet sich jedoch heute ein in vielen Einzelheiten abgeschlossenes Bild ab, welches uns berechtigt, den Vertretern dieses Verbandes eine besonders wichtige Rolle für den ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge zuzuschreiben. Diese Vorrangstellung der B-Vitamine gründet sich auf die Tatsache, daß ihre Hauptvertreter durchwegs als Bausteine von Koenzymen, d. h. als Hilfskatalysatoren in den enzymatischen Ablauf des Bau- und Betriebsstoffwechsels der Zelle eingeschaltet sind. Die folgende Tabelle soll Ihnen einen kurzen Überblick geben, an welchen Punkten und in welcher Form die verschiedenen B-Vitamine dabei zur Wirkung gelangen:

*) Vortrag, gehalten vor der Gesellschaft für Ernährungsbiologie München, am 15. 1. 1959. Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel, zum 60. Geburtstag gewidmet.

Tabelle 1: Stellung der B-Vitamine im Stoffwechsel

Typenbezeichnung	Chemische Bezeichnung	Wirkungsform	Funktion
B_1	Aneurin, Thiamin	Aneurinpyrophosphat Diphosphothiamin (= Kokarboxylase)	Dekarboxylierung von α-Ketosäuren
B_2	Lactoflavin, Riboflavin	Flavinadenin-Nukleotide (FAM, FAD)	Wasserstoffübertragung bei der biologischen Oxydation
B_6	Adermin, Pyridoxin	Pyridoxalphosphat	Dekarboxylierung von Aminosäuren, Transaminierung
B_{12}	Zyano-Cobalamin		Extrinsic-factor, Bildung und Übertragung von Methylgruppen, Eiweiß- und Nukleinsäuresynthese
Folsäure	Pteroylglutaminsäure	Formyltetrahydrofolsäure	Stoffwechsel der C_1-Körper (Formyl-, Methylübertragung) Purin- und Pyrimidinsynthese
Pellagraschutzstoff des Menschen	Nikotinsäureamid	Di-(Tri)-phosphopyridin-nukleotid (DPN, TPN)	Wasserstoffübertragung bei der biologischen Oxydation
Vitamin H	Biotin	noch unklar	Koferment der CO_2-Fixation
Küken-Antidermatitis-faktor Filtratfaktor	Pantothensäure	Koenzym A	Azetylierung, Azylübertragung

Geschichtliche Entwicklung

Ich möchte mich im folgenden ausschließlich mit der Pantothensäure beschäftigen, deren grundlegende Bedeutung als Stoffwechselvitamin im Verlauf der letzten 15 Jahre in allen Einzelheiten verständlich geworden ist. Diese Substanz, peptidartig zusammengesetzt aus einem Abkömmling der Buttersäure und der Aminosäure β-Alanin

$$CH_2OH-CH(CH_3)_2-CHOH-CO-NH-CH_2-CH_2-COOH$$

α,γ-Dioxy-β,β-dimethyl-buttersäure — β-Alanin

wurde 1933 von *Williams* als Wachstumsfaktor für Hefezellen entdeckt und auf Grund ihrer weiten Verbreitung in der Natur als Pantothensäure bezeichnet (29). Im Jahre 1937 isolierten *Snell u. Mitarb.* einen Wuchsstoff für Milchsäurebakterien, der sich als identisch mit Pantothensäure erwies (21). Die Entdeckung, daß die Pantothensäure auch für die tierische Zelle einen unentbehrlichen Nahrungsfaktor darstellt, ist den Arbeiten von *Wooley u. Mitarb.* (31) sowie von *Jukes* (9) zu verdanken. Diese Autoren konnten 1939 gleichzeitig zeigen, daß der bis dahin als „Küken-Antidermatitisfaktor" bezeichnete Stoff nichts anderes als Pantothensäure darstellte, und schließlich entpuppte sich auch der sogenannte „Filtrat-Faktor" aus Rattenleber als Pantothensäure (23). Diese Entwicklung verdient deshalb Beachtung, weil hier ein Vitamin zunächst als Wuchsstoff für Mikroorganismen und erst später als Wirkstoff auch für die tierische Zelle erkannt wurde. Dieses keineswegs einmalige Beispiel sollte uns daran erinnern, daß die belebte Natur in ihren Grundreaktionen nach einem Prinzip arbeitet, das für alle Lebewesen — mit geringen Variationen — in gleicher Weise gültig ist und daß das Studium der Reaktionsweisen niederer Organismen auch für unser Wissen von den Vorgängen in der hochdifferenzierten Zelle von Mensch und Tier von unschätzbarem Wert ist.

Koenzym A, die biologisch aktive Form der Pantothensäure*)

Wie bei den übrigen Vertretern der B-Vitamine wird die Pantothensäure nicht in freier Form, sondern als Baustein eines größeren, zusammengesetzten Moleküls im Stoffwechsel wirksam. Dieser biologisch aktiven Verbindung der Pantothensäure kommt chemisch die Konstitution eines Nukleotides, funktionell betrachtet die Aufgabe eines Koenzyms für eine Vielzahl grundlegender enzymatischer Reaktionen des Stoffwechsels zu. Wie hoch man die Auffindung dieses als Koenzym A bezeichneten Wirkstoffes durch *F. Lipmann* (10) im Jahre 1945 eingeschätzt hat, geht allein schon aus der Verleihung des Nobelpreises für Medizin für diese Entdeckung hervor. Bevor wir auf den Wirkungsmechanismus des Koenzyms A näher zu sprechen kommen, wollen wir uns kurz mit seinem chemischen Aufbau vertraut machen:

Koenzym A

Adenin — Ribose — Zysteamin — β-Alanin — Pantothensäure — α,γ-Dioxy-ββ-Dimethyl-Buttersäure — Pantethein

Abb. 1: Struktur des Koenzyms A.

Der hier dargestellte Aufbau des Koenzyms A als Nukleotid — bestehend aus Adenin, Ribose, drei Phosphatgruppen, der Pantothensäure und schließlich dem Zysteamin — gab zunächst bezüglich seiner biologischen Wirkungsweise manche Rätsel auf, da man sich nicht vorstellen konnte, welche Aufgabe der Pantothensäure in diesem molekularen Gefüge zufallen sollte. Tatsächlich ist die Pantothensäure — wie wir heute wissen — im eigentlichen Sinne an der chemischen Funktion des Koenzyms A nicht aktiv beteiligt. Ihre Aufgabe ist vielmehr passiver Natur, indem sie als unersetzlicher Baustein dem Molekül eine charakteristische Prägung verleiht, welche bestimmend ist für die Spezifität und Affinität des Koenzyms gegenüber den verschiedenen Enzymen und Substraten. Den eigentlichen aktiven Bezirk des Koenzyms A stellt dagegen die freie Sulfhydrylgruppe des Zysteaminanteils dar. Wie wir den entscheidenden Arbeiten *F. Lynens* verdanken, werden an dieser Stelle organische Säuren unter Ausbildung der energiereichen Thioesterbindung angelagert und nach Bedarf weitergegeben (13). Wir werden im Verlauf dieses Vortrages eine Reihe derartiger Azylierungsreaktionen näher kennenlernen. Zunächst wollen wir uns aber mit der Frage nach dem Aufbau des Koenzyms A in der Zelle etwas näher befassen.

*) Vgl. hierzu auch die zusammenfassenden Darstellungen: O. Wieland, Klin. Wschr., 32 (1954), S. 385, F. Lynen (11).

Biosynthese des Koenzyms A

Der Aufbau des Koenzyms A, ausgehend von der Pantothensäure, vollzieht sich durch das Zusammenwirken von fünf verschiedenen Enzymen, deren Existenz und Wirkungsweise in der Leber nachgewiesen werden konnte. Sicher ist aber die Biosynthese des Koenzyms A nicht auf die Leber beschränkt, nachdem sich der Bedarf auf alle Körpergewebe erstreckt und ein Transport auf dem Blutwege durch das völlige Fehlen von Koenzym A im Blut ausgeschlossen werden kann. Ob größere Spaltstücke des Koenzyms A mit dem Kreislauf verteilt werden, läßt sich heute noch nicht sicher beantworten. Wie die meisten synthetischen Reaktionen der Zelle ist auch die Koenzym-A-Synthese an die Anwesenheit von Adenosintriphosphat (ATP) gebunden, und zwar wird das ATP in diesem Falle sowohl als Energieträger wie auch als molekularer Baustein benötigt. Der Nachweis, daß die Hauptmenge der Pantothensäure in den Geweben in Form von Koenzym A vorliegt, wurde von *Novelli u. Mitarb.* erbracht (15). Folgende Tabelle gibt die Ergebnisse dieser Untersuchungen wieder:

Tab. 2: Koenzym-A- und Pantothensäuregehalt verschiedener Kaninchenorgane
(*Novelli, Kaplan und Lipmann*, 1949)

Organ	Koenzym-A-Einheiten je Gramm Gewebe	Pantothensäure in γ je Gramm Gewebe			
		frei	gesamt	gebunden	berechnet*)
Leber	112	1,2	75	74	73
Herz	26,4	3,3	20,7	17	17
Niere	49,5	2,7	45	42	32
Gehirn	40,5	3,0	18	15	26
Hoden	25,6	6,0	20,4	14	17
Skelettmuskel	6	5,1	9,9	5	4

*) Gebundene Pantothensäure aus dem Koenzym-A-Gehalt berechnet.

Umgekehrt unterliegt das Koenzym A aber auch der Wirkung einer Reihe von Enzymen, die das Molekül an verschiedenen Stellen aufzuspalten vermögen. Dies wird vor allem nach Zerstörung der Zellorganisation, also etwa in Versuchen mit Gewebehomogenisaten u. dgl. deutlich. Aber auch bei Ausschluß von Pantothensäure aus der Nahrung läßt sich eine laufende Verringerung des Koenzym-A-Gehaltes in verschiedenen Organen beobachten, am raschesten in der Nebenniere, langsamer in Niere, Leber und Herzmuskel (17). Gibt man solchen Mangeltieren aber Pantothensäure, so normalisiert sich der Koenzym-A-Gehalt der Leber schon im Laufe einer Stunde (17). Dies weist auf die hohe Bereitschaft der Zelle zur Sicherung ihres Koenzym-A-Bestandes hin.

Hormone und Koenzym A

Im Zusammenhang mit den eben skizzierten Vorgängen erscheint es interessant, daß verschiedene Hormone in den Koenzym-A-Stoffwechsel einzugreifen scheinen, indem sie, was die bisher untersuchten Vertreter betrifft, alle zu einer Erhöhung des Koenzym-A-Gehaltes verschiedener Organe führen. So enthält z. B. die weibliche Brustdrüse mit dem Einsetzen der Laktation, aber auch nach Injektion von Prolactin in das Organ, vermehrt Koenzym A (18, 19). Ein anderes Hypophysenhormon, das Wachstumshormon (STH), führt im Tierversuch eine Zunahme des Leber-Koenzym-A herbei (2, 3, 4). Wie wir zeigen konnten, steigt auch beim Alloxandiabetes der Koenzym-A-Spiegel in der Leber an, und man darf annehmen, daß in diesem Falle die Verschiebung des hormonellen Gleichgewichtes zwischen Insulin und STH zugunsten des letzteren hierfür verantwortlich ist (28). Weiterhin gehört auch das Tyroxin zu den Hormonen, die in verschiedenen Organen eine Zunahme des Koenzym-A-Gehaltes herbeiführen (24). An dieser Stelle ist schließlich zu erwähnen, daß Beziehungen zwischen Koenzym A und dem Vitamin B_{12} zu bestehen scheinen. So hat sich nämlich gezeigt, daß beim B_{12}-Mangel der Ratte die Leber um ein mehrfaches an Koenzym A gegenüber der Norm enthält (6, 30). Allen diesen Fällen gemeinsam ist ein gesteigerter Bedarf für Koenzym A, und so erscheint eine derartige Regulation durch übergeordnete Wirkstoffe als sinnvolle Anpassung. Leider müssen wir uns vorläufig mit dieser Feststellung begnügen, liegen doch bis heute noch keine Anhaltspunkte darüber vor, welche Mechanismen in diese Steuerungsvorgänge eingeschaltet sind. Hier wäre vor allem an einen direkten Hormon-Enzym-Effekt — etwa im Sinne einer Stimulierung der Koenzym-A-Synthese — zu denken, ein Problem, dessen Bearbeitung wir in Angriff genommen haben.

Der Wirkungsmechanismus des Koenzyms A

Nahezu lückenlos sind dagegen unsere Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus des Koenzyms A im Intermediärstoffwechsel. Wie schon kurz erwähnt, beruht das einfache chemische Prinzip dieser Funktion in der Ausbildung der Thioester- oder Azyl-Merkaptan-Bindung zwischen der freien SH-Gruppe und verschiedenen Karbonsäuren. Auf Grund des hohen Energiegehaltes dieser Bindungsform kommt dieser Vorgang einer „Aktivierung" der sonst wenig reaktionsfähigen Säuren gleich, die auf diese Weise mühelos zum weiteren Umsatz gebracht werden können, sei es auf dem Wege des oxydativen Abbaues, sei es für den Aufbau anderweitiger lebenswichtiger Zwischenprodukte.

Azetyl-Koenzym A im Brennpunkt des Stoffwechsels

Die Vorrangstellung unter den verschiedenen Azyl-Koenzym-A-Derivaten der Zelle kommt zweifellos der Verbindung zwischen Koenzym A und Essigsäure, dem Azetyl-Koenzym A (Azetyl-KoA) zu. Diese bis zu ihrer Entdeckung durch *F. Lynen* (13) als „aktivierte Essigsäure" bekannte Verbindung nimmt im gesamten Stoffwechsel eine zentrale Position ein, die ich Ihnen an Hand eines Schemas kurz hier aufzeigen möchte:

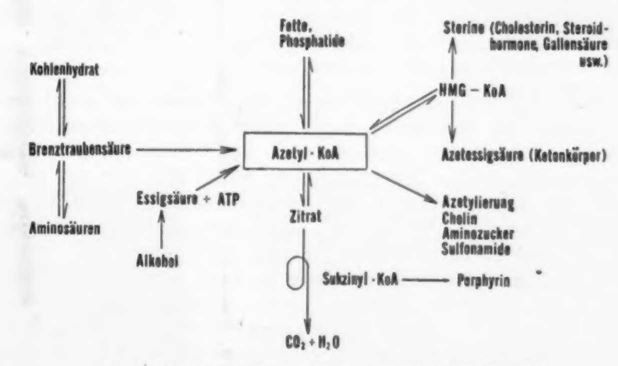


Abb. 2: Die Stellung des Azetyl-Koenzyms A im Stoffwechsel.

Betrachten wir zunächst diejenigen Reaktionen, die zur Bildung von Azetyl-Koenzym A führen, so ist festzustellen, daß die Abbauwege von Kohlenhydrat, Fett und Eiweiß gemeinsam auf der Stufe des Azetyl-Koenzyms A zusammenlaufen. Freie Essigsäure wird durch Reaktion mit ATP in Azetyl-Koenzym A umgewandelt. Die Volksmeinung, daß Essig „zehre", ist deshalb als irrig abzulehnen, und auch der hohe Kalorienwert des Alkohols erklärt sich aus seinem Abbau über die Stufe der Essigsäure. Diesen hauptsächlichen Wegen zur Bildung von Azetyl-Koenzym A (Donator-Reaktionen) stehen nun eine Reihe verschiedenartiger Reaktionen gegenüber, für die die „aktivierte Essigsäure" das einheitliche Ausgangsprodukt bildet. Dies gilt einmal für den oxydativen Endabbau der Nahrungsstoffe zu CO_2

und Wasser, der sich auf gemeinsamer Bahn über den Zitronensäurezyklus vollzieht. Aber schon hier ergibt sich ein wichtiger Ausblick auf die vielfältigen synthetischen Prozesse, die alle ihren Ausgang vom Azetyl-Koenzym A nehmen. So wird z. B. die Körperklasse der Porphyrine über ein Koenzym-A-haltiges Zwischenprodukt des Zitronensäurezyklus, das Sukzinyl-Koenzym A, aufgebaut. Weitere lebenswichtige Verbindungen, die sich vom Azetyl-Koenzym A als Grundbaustein ableiten, stellen die Isoprenkörper dar, eine außerordentlich weit verbreitete Klasse von Naturstoffen, die vom Kautschuk über die Karotinoide bis zu den Sterinen reichen. Unter den letzgenannten kommt im Tierkörper vor allem dem Cholesterin als Grundkörper für die verschiedenen Steroidhormone und andere Wirkstoffe, aber auch im Hinblick auf das Arterioskleroseproblem, größte Bedeutung zu. Auch die Fette und Phosphatide sowie die Azetessigsäure als Muttersubstanz der Ketonkörper werden aus Azetyl-Koenzym A aufgebaut. Eine weitere Gruppe von Reaktionen geht mit der Übertragung des Azetylrestes von Azetyl-Koenzym A auf entsprechende Akzeptoren einher. Diese biologische Azetylierung betrifft z. B. die Umwandlung von Cholin in Azetyl-Cholin, weiterhin bestimmte Aminozucker, die in azetylierter Form am Aufbau der Stütz- und Gerüstsubstanzen im Tier- und Pflanzenreich beteiligt sind, und schließlich ist auch die als Entgiftung aufzufassende Azetylierung von Sulfonamiden und verwandten Stoffen hier zu nennen. Daß auch die Hippursäuresynthese zu den Koenzym-A-abhängigen Entgiftungsvorgängen gehört, sei nur am Rande vermerkt.

Symptome des Pantothensäuremangels

Schon aus diesem kurzen Überblick wird ersichtlich, daß Pantothensäure- und damit Koenzym-A-Mangel zu den verschiedenartigsten Ausfallserscheinungen führen muß. Tatsächlich ergibt sich auf Grund experimenteller Erfahrungen eine so vielgestaltige Skala von Symptomen, daß deren Besprechung im einzelnen an dieser Stelle nicht möglich erscheint. Halten wir uns also mit *Novelli* an folgende Zusammenstellung, welche die wichtigsten Mangelerscheinungen der Apantothenose nach größeren Gruppen geordnet enthält (16):

Wachstumshemmung, Gewichtsabnahme,
Schädigungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde,
Ausfallserscheinungen im Bereich des Nervensystems,
Gastro-intestinale Störungen,
Hemmung der Antikörperbildung,
Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion.

Sicher sind die hier aufgeführten Manifestationen nicht ausnahmslos als spezifische Folge einer Pantothensäure-Avitaminose aufzufassen, nachdem auch das Fehlen anderer Vitamine zu ähnlichen Defekten führen kann. Dies gilt vor allem für den an erster Stelle genannten Punkt, die Hemmung des Körperwachstums und die Gewichtsabnahme, so daß ich hierauf nicht weiter einzugehen brauche.

Schon weniger diffus werden dagegen unsere Vorstellungen, wenn wir nach Zusammenhängen zwischen Schädigungen des Hautorgans und der Koenzym-A-Funktion Ausschau halten. In dem bekannten Lehrbuch von *Stepp, Kühnau* und *Schröder* (22) findet sich der Hinweis, daß gerade der Pantothensäuremangel — wie keine andere Avitaminose — sich in beinahe spezifischer Weise an der Haut manifestiert. Diese Prädilektion wird verständlich, wenn wir uns an die Bedeutung des Koenzyms A für den Aufbau der Fette und Lipoide erinnern, die als Hautfett eine wichtige Schutzfunktion zu erfüllen haben. Eine besondere Epithelschutzwirkung wird außerdem dem Kohlenwasserstoff Squalen zugeschrieben, der als Vorstufe des Cholesterins in den Talgdrüsen aus Azetyl-Koenzym A gebildet wird. Hierdurch ergeben sich sehr enge Beziehungen zur Seborrhoe, die zu den bevorzugten Hauterscheinungen der Apantothenose gehört. Atrophische und degenerative Schädigungen schließlich lassen sich unschwer in Verbindung bringen mit Strukturveränderungen des Stütz- und Bindegewebes der Haut, an dessen chemischem Aufbau — wie wir gehört haben — azetylierte Aminozucker beteiligt sind.

Gesonderte Beachtung verdienen auch die im Bereich des Nervensystems bei Pantothensäuremangel auftretenden Störungen. Hier wurden im Tierexperiment schwere degenerative Veränderungen des Rückenmarkes mit Markscheidenzerfall sowie auch Läsionen peripherer Nerven mit Lähmungen etz. beobachtet. In der Klinik hat man das sogenannte „burning feet syndrome", das mit charakteristischen Sensibilitätsstörungen und Schmerzen der unteren Extremitäten einhergeht, ebenfalls dem Fehlen an Pantothensäure zugeschrieben, da dieses Vitamin in bevorzugter Weise zur Heilung des Leidens führt. Für eine direkte Beziehung dieses Syndroms zur Pantothensäure spricht außerdem der Befund, daß solche Patienten Sulfonamide weit geringer zu azetylieren vermögen als Normalpersonen (20). Der Befall des Nervengewebes beim Pantothensäuremangel läßt sich, anatomisch gesehen, aus seinem besonders hohen Lipoidgehalt erklären. Da diese Lipoide aber nicht nur mit der Struktur, sondern auch mit der Funktion der Nervenfaser zu tun haben, kann man sich leicht vorstellen, daß Aufbaustörungen zu entsprechenden Ausfallserscheinungen führen. In funktioneller Hinsicht ergibt sich noch ein weiterer Zusammenhang zwischen Koenzym A und Nervensystem, der auf der Biosynthese von Azetyl-Cholin beruht. Dieser Überträgerstoff, dessen Bedeutung für den Vorgang der Nervenleitung aus den Arbeiten *Nachmansohns* hervorgeht (5), wird — wie wir schon vor mehreren Jahren im *Lynen*schen Laboratorium nachweisen konnten (12) — durch enzymatische Übertragung des Azetylrestes von Azetyl-Koenzym A auf Cholin aufgebaut. Beim Koenzym-A-Mangel ist aber, wie aus experimentellen Untersuchungen hervorgeht (17), die Oxydation von Brenztraubensäure und damit eine der Hauptreaktionen für die Bildung von Azetyl-Koenzym A gehemmt. Somit ist leicht einzusehen, daß eine Unterbrechung dieses fundamentalen Vorganges entsprechende Spuren im Bereich des Nervensystems hinterläßt.

Von den gastro-intestinalen Störungen, die beim Pantothensäuremangel beobachtet wurden, ist vor allem das Auftreten von Schleimhautulzerationen bemerkenswert. Im Sinne einer neurogenen Ulkusentstehung könnten solche Geschwüre mit den soeben geschilderten nervösen Ausfallserscheinungen in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus scheint aber die Pantothensäure eine direkte Schutzwirkung auf das Epithel auszuüben, wie schon in einem früheren Abschnitt kurz erwähnt wurde.

Noch wenig Sicheres läßt sich zu der von *Axelrod* (1) gefundenen Hemmung der Antikörperbildung sagen, wie sie als Folge einer Pantothensäure-Avitaminose, aber auch bei Fehlen von Vitamin B_6 und Folsäure, auftritt. Es hat jedoch den Anschein, daß die Pantothensäure und hier wiederum das Koenzym A direkt in die Synthese der Antikörper eingreift, was eine generelle Beteiligung an der Proteinsynthese vermuten läßt.

Entschieden deutlicher werden die Beziehungen zum Pantothensäuremangel, wenn wir uns schließlich den Störungen im Bereich der Nebenniere zuwenden. Sie äußern sich in einer bis zum totalen Verlust führenden Verarmung der Zona fasciculata an Ketosteroiden, zu der auch anatomische Veränderungen, wie Blutungen, Atrophie und Nekrosen, hinzutreten (8). Bei der Bedeutung des Koenzyms A für die Synthese der Sterine liegt die Vermutung nahe, daß die Nebenniere bei Pantothensäuredefizit nicht genügend Steroidhormone zu produzieren vermag. Diese Schwäche führt aber sekundär zu einer vermehrten Stimulierung der Nebenniere durch die Hypophyse, die jedoch nicht mit entsprechender Hormonbildung beantwortet werden kann. Dadurch kommt es zu einer „Stress-Situation" mit allen ihren Folgen, die in extremen Fällen akut zum Tode führen kann.

Koenzym A und Stoffwechselregulation

Mit der Entdeckung des Koenzyms A wurden aber nicht nur die Ausfallserscheinungen bei der Pantothensäure-Avitaminose in vielen Punkten verständlich, auch auf dem Gebiet der Stoffwechselpathologie brachte das Studium der



Abb. 1a: Papillenspasmus, Druck 34 cm, Reflux in den D. pancreaticus.



Abb. 1b: Papillenspasmus gelöst nach i. v. Appl. von 1 ccm Spasmolytikum (C 10222), Druck 22 cm, Reflux praktisch aufgehoben.



Abb. 2: Variabler Zystikusverlauf mit spiraliger, papillennaher Einmündung.



Abb. 4a: Steineinklemmung im unteren, papillennahen Choledochus, Papillenspasmus, Druck 35 cm.

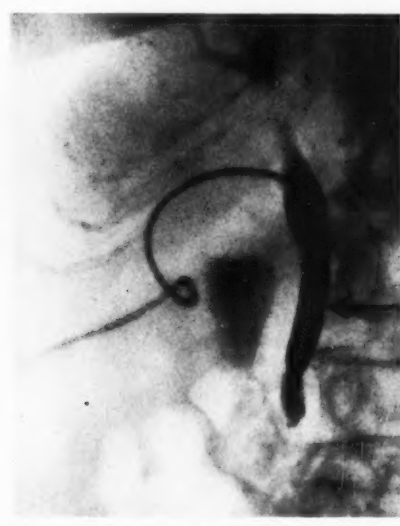


Abb. 4b: Spasmus nach i. v. Appl. von 1 ccm Spasmolytikum gelöst, Stein ohne Einklemmung in Gangmitte, keine signifikante Drucksteigerung, Druck beträgt nun 15 cm.



Abb. 5a: Steineinklemmung in der Papille, Papillenspasmus und spast. Einziehung des D. choledochus oberhalb des in der Papille liegenden Konkrementes, zahlreiche weiter höher liegende Konkremente. Druck 38 cm.



Abb. 5b: Das distale Konkrement ist nach i. v. Appl. von 1 ccm Spasmolytikum nicht mehr eingeklemmt, die spastische Choledochuseinziehung gelöst, leichter Kontrastabfluß in das Duodenum. Druck 33 cm.



Abb. 6a: Sek. Papillenspasmus durch tief liegendes (reizendes) Gummidrain. Enge Kontraststraße der Papille. Druck 29 cm.



Abb. 6b: Nach i. v. Gabe von 1 ccm Spasmolytikum ist die Papillenstraße weit, guter Abfluß, außerdem — wie oft nach Spasmolytikum — bessere intrahepatische Darstellung. Druck 18 cm.



Abb. 7a: Vor Spasmolytikum Druck um 40—34 cm. Choledocholithiasis.



Abb. 7b: Nach 1 ccm Spasmolytikum i. v. Drucksenkung auf 30 cm. Es stellen sich nun die intrahepatischen Gänge mit weiteren Konkrementen dar, während infolge Weitstellung des Choledochus eine relative Kontrastzunahme eintritt, welche hier Konkremente z. T. überdeckt.



Abb. 8a: Erweiterter Choledochus mit papillennahem Konkrement vor Spasmolytikum. Druck 38 cm.



Abb. 8b: Nach Spasmolytikum fällt der Druck auf 26 cm bei gleichzeitiger verbesserter intrahepatischer Gangfüllung und besserem Abfluß in das Duodenum.

G. Enders-Ruckle u. Gen.: Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem





Abb. 1a—c: Krankheitsfall Nr. 1. Hauterscheinungen am 4. Tage nach Exanthembeginn.



Abb. 2a: Krankheitsfall Nr. 5 am 4. Tage nach Exanthembeginn. Erbsgroße z. T. konfluierende Exanthemflecke an der unteren Extremität.

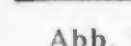


Abb. 2

Abb. 3: H



Abb. 2b: Krankheitsfall Nr. 5 am 4. Tage nach Exanthembeginn. Fleckförmiges Enanthem an der inneren Lippenschleimhaut.



Abb. 4a: Krankheitsfall Nr. 6. Vesikulöses Exanthem am Unterarm am 4. Tage nach Exanthembeginn.

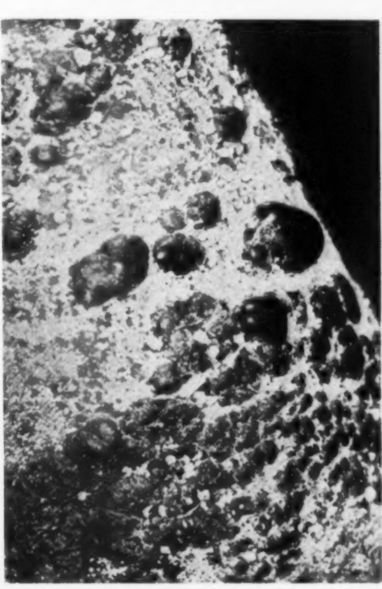


Abb. 4b: Krankheitsfall Nr. 6. Entwicklung großer Blasen am 6. Tage nach Exanthembeginn.

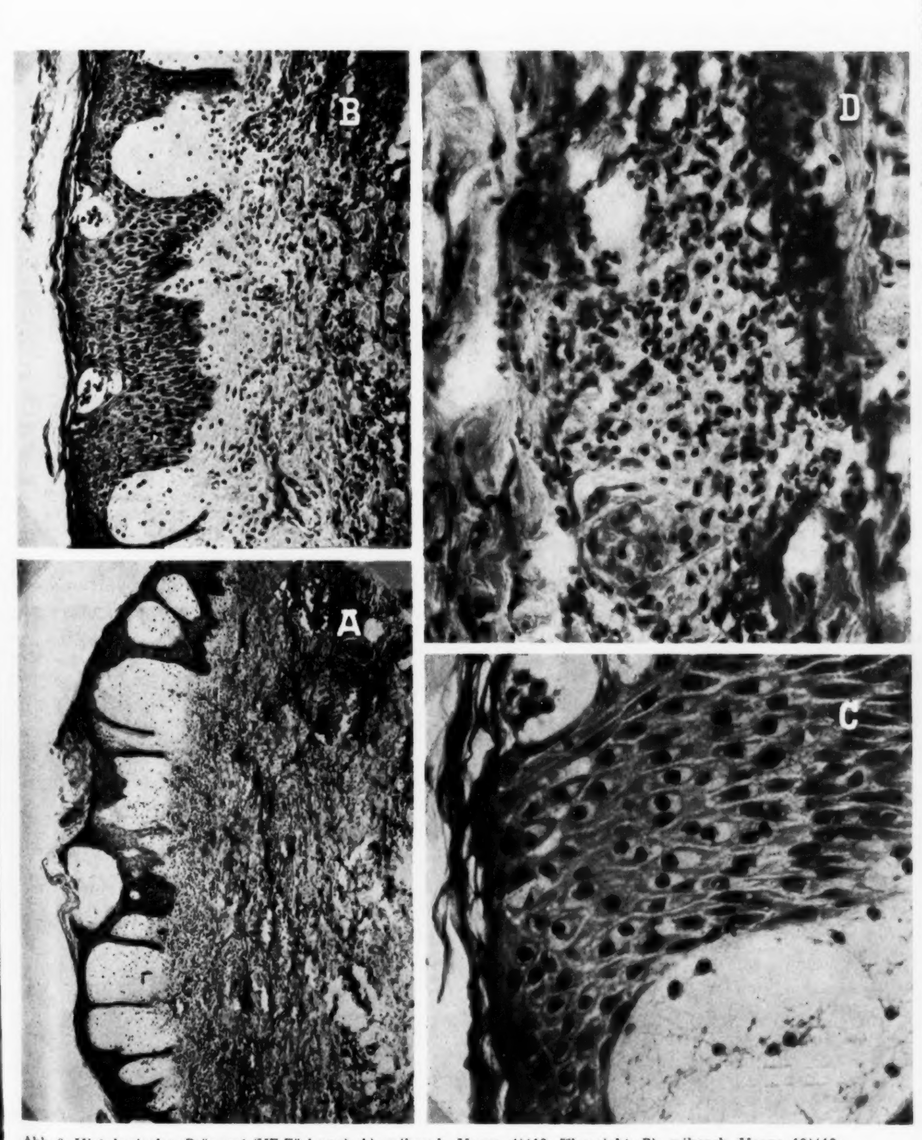


Abb. 3: Histologisches Präparat (HE-Färbung). A): mikrosk. Vergr. 4×10: Übersicht; B): mikrosk. Vergr. 10×10; C): mikrosk. Vergr. 10×10; D): mikrosk. Vergr. 40×10 (vgl. Text S. 492, li. Sp.).



Abb. 5c: Krankheitsfall Nr. 9. Schwellung, düsterrote Verfärbung und Nässen der Ohrmuschel.

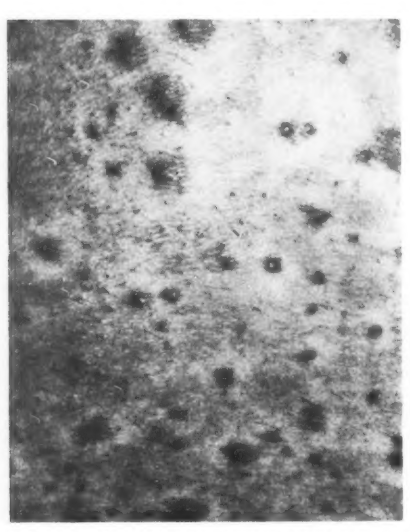


Abb. 5d: Krankheitsfall Nr. 9. Kokardenförmige Herde am Stamm mit anämischem Hof.



Abb. 5e: Krankheitsfall Nr. 9. Beginnende Schuppung am Oberarm am 9. Tage nach Exanthembeginn.



Abb. 6a: Zytopathogener Effekt in trypsinierter (Sekundär-) Affennieren-Zellkultur 2 Tage nach Beimpfung mit überstehender Kulturflüssigkeit aus der 3. Affennierenpassage des vom Patienten Nr. 3 aus dem Rachenspülwasser isolierten Agens.

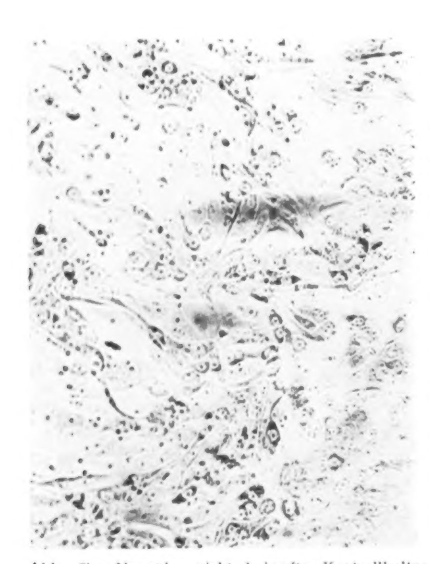


Abb. 6b: Normale, nicht beimpfte Kontrollkultur gleichen Alters (Lebendbeobachtung im Rollrandröhrchen; mikroskopische Vergrößerung: 10×10).

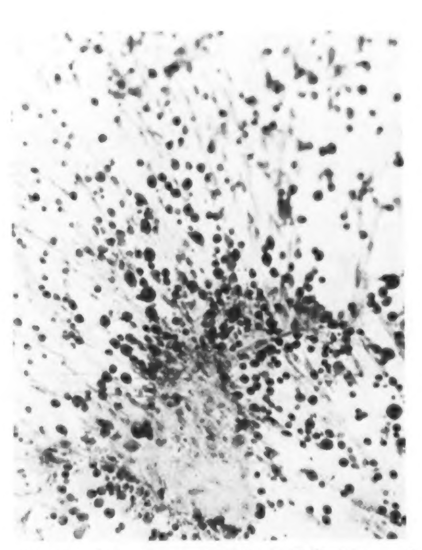


Abb. 7a: Zytopathogener Effekt in Zellkulturen auf menschlichem embryonalen Haut- und Muskelgewebe 3 Tage nach Beimpfung mit den Stuhlproben der Pat. Nr. 4.

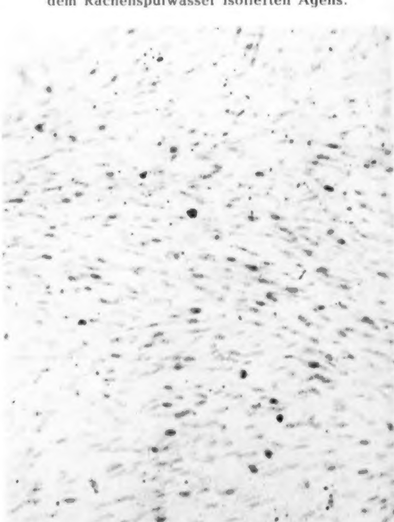


Abb. 7b: Normale, nicht beimpfte Kontrollkultur gleichen Alters (fixiert mit Bouinscher Lösung; HE-Färbung; mikroskopische Vergrößerung: 10×10).

Th. Nasemann u. Gen.: Zur Klinik des variablen infektiösen Exanthems

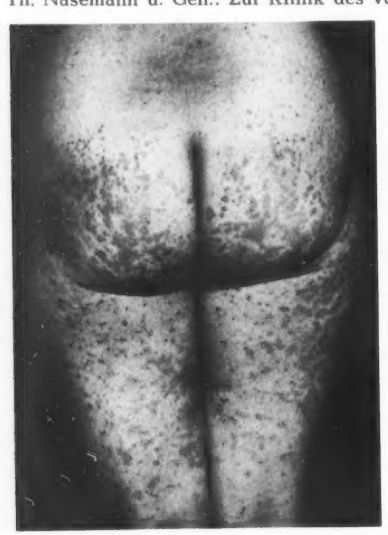


Abb. 2: Exanthema infectiosum variabile. Erythematöse und urtikarielle Effloreszenzen (Pat. H. A. 32 J. ♀)



Abb. 3: Exanthema infectiosum variabile. Bläschen und Blasen (Pat. P. H. 26 J. ♀)

Hans Blömer u. Werner Rudolph: Das klinische Bild der Trikuspidalstenose

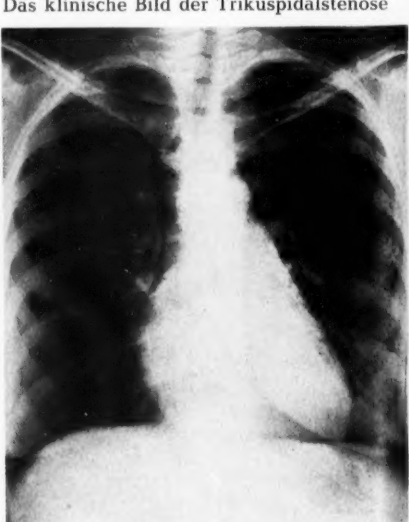


Abb. 7: Röntgenbild einer 27j. Pat. mit TS, Mitral- und Aortenstenose. Typisch für die TS ist die starke Erweiterung des rechten Vorhofs, kenntlich an dem großbogigen, weiten Ausladen der rechten Herzkontur, die scharfrandig bis hoch herauf in den Kavaschatten reicht. Dabei keine Zeichen von Rechtshypertrophie und von Lungenstauung. Normale bis verminderte Lungenzeichnung trotz Vorliegen einer Mitralstenose.

Koenzym-A-abhängigen Enzymreaktionen eine Fülle neuer Erkenntnisse. Dies gilt vor allem für die in der Zelle vorliegenden Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel (25), deren Zusammenspiel am augenfälligsten bei der Zuckerkrankheit gestört ist. Lassen Sie mich als Beispiel den Entstehungsmechanismus der Ketonkörper beim Diabetes anführen.

Wie wir heute wissen, ist die Azetessigsäure nicht das Produkt einer unvollständigen Fettsäureoxydation, sondern entsteht durch Kondensation zweier Moleküle Azetyl-Koenzym A. Dieser Vorgang wird vor allem dann einsetzen, wenn Azetyl-Koenzym A im Überschuß gebildet wird, wie es z. B. der Fall ist, wenn vorwiegend Fett an Stelle von Kohlenhydrat zur Verbrennung herangezogen wird. Bilanzmäßig erklärt sich dieser Unterschied dadurch, daß der Fettsäureabbau, bezogen auf gleiche Energieausbeute, beinahe doppelt soviel Azetyl-Koenzym A liefert, als normalerweise dem Kohlenhydratabbau entstammt. Damit ist beim Diabetiker, der bekanntlich in gesteigertem Maße Fett verbrennt, die Voraussetzung für eine erhöhte Bildung von Azetyl-Koenzym A geschaffen. Auf der anderen Seite ist die Leber aber nicht in der Lage, dieses Überangebot an Azetyl-Koenzym A auf dem Wege der Endoxydation zu bewältigen. Diese Unfähigkeit wurde verschiedentlich auf eine Verringerung der Oxalessigsäurekonzentration in der diabetischen Leber zurückgeführt, wodurch der einleitende Schritt für den Zitronensäurezyklus, die Kondensation von Azetyl-Koenzym A und Oxalazetat behindert sein sollte. Folgendes Schema soll diese Zusammenhänge noch einmal deutlich machen:

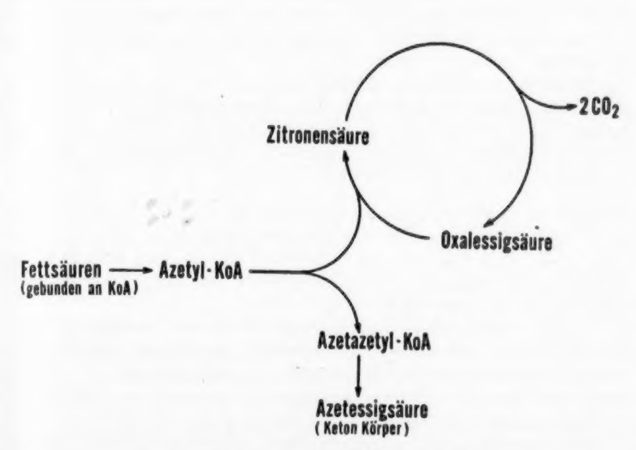


Abb. 3: Mechanismus der Ketonkörperbildung.

Wir wir vor kurzem zeigen konnten, dürfte aber die Vorstellung eines Oxalessigsäuremangels als Ursache der Ketogenese in der bisherigen Form nicht zutreffen. So weist die Leber bei alloxandiabetischen Ratten zu einem Zeitpunkt, wo der Azetatessigsäurespiegel bereits deutlich erhöht ist, einen unverminderten Gehalt an Oxalazetat auf (27). Das vorläufige Ergebnis derartiger Untersuchungen geht aus folgender Tabelle hervor:

Tab. 3: Verhalten von Azetazetat und Oxalazetat in der Rattenleber (*Wieland und Löffler*, 1958)

	Azetazetat (μMol/100 g)	Oxalazetat (μMol/100 g)
Normal	1,45	1,01
Diabetes	7,00	1,00
Normal	1,90	1,40
Diabetes	6,10	1,27

Diese Versuche zeigen, daß sich das Unvermögen der Leber, das Überangebot an Azetyl-Koenzym A auf dem Oxydationsweg zu bewältigen, nicht aus einem Rückgang der Oxalessigsäurekonzentration erklären läßt. Auf eine weitere Diskussion dieses Problems, das noch der weiteren Klärung bedarf, möchte ich an dieser Stelle verzichten.

Wenden wir uns dagegen zum Schluß noch einmal den Folgeerscheinungen dieser Regulationsstörung zu, so erhebt sich die Frage, ob sich die „Ausweichreaktion" der Azetessigsäurebildung nicht auch auf weitere Stoffwechselabschnitte erstreckt. Dies ist zweifellos der Fall, wenn wir nunmehr noch einen Blick auf das Verhalten des Cholesterins werfen (26). Die Cholesterinsynthese ist beim Diabetiker — im Gegensatz zur Fettsynthese — nicht gehemmt, sondern im Gegenteil sogar gesteigert. Das Cholesterin geht also mit der Azetessigsäure parallel, und dies wird sofort klar, wenn wir uns den Mechanismus dieser Vorgänge, der ebenfalls von *Lynen* vor kurzem aufgeklärt werden konnte (14), vor Augen führen:

Fette ↑ Cholesterin ↑

Azetyl-KoA } Azetazetyl-KoA } β-Hydroxy-β-methylglutaryl-KoA
Azetyl-KoA } Azetyl-KoA } (HMG-KoA)

↓

Azetessigsäure
(Ketonkörper)

Abb. 4:
Der gemeinsame Weg der Azetessigsäure- und Cholesterinbildung aus Azetyl-KoA.

Demnach kommt es durch wiederholte Kondensationsreaktionen zur Bildung von β-Hydroxy-β-methylglutaryl-Koenzym A (HMG-Koenzym A), einer Verbindung, welche die Ausgangssubstanz sowohl für die Bildung der Azetessigsäure als auch des Cholesterins darstellt. Hieraus erklärt sich ohne weiteres das gleichsinnige Verhalten von Cholesterin und Ketonkörpern. Das gegensinnige Verhalten der Fette wird biochemisch aus der Tatsache verständlich, daß sich Fett- und Cholesterinstoffwechsel auf dem Syntheseweg schon auf einer frühen Stufe, nämlich v o r der Bildung von HMG-Koenzym A trennen.

Nun ist aber bekannt, daß die Cholesterinbildung durch Hunger wesentlich unterdrückt werden kann, eine Maßnahme, die auch der therapeutischen Verordnung bestimmter Diätvorschriften bei Hypercholesterinämien und deren Folgeerscheinungen zugrunde liegt. Andererseits führt aber Nahrungsentzug zur Ketose, der sogenannten Hungerazidose, und wir müssen uns fragen, wie unter diesen Umständen das gegensätzliche Verhalten von Cholesterin und Azetessigsäure zu erklären ist. Die Antwort ist überraschend einfach. Wie *Bucher* vor kurzem fand (7), führt Hunger zu einem fast völligen Verschwinden desjenigen Enzyms, welches in der Leber den Aufbau von Cholesterin aus HMG-Koenzym A einleitet. Hier handelt es sich also um einen Effekt, der sich nicht mehr im Bereich der Substrate und Koenzyme, sondern an den Enzymen selbst abspielt.

Mit diesem zuletzt genannten Beispiel, welches uns übrigens einen wesentlichen biochemischen Unterschied zwischen echtem Diabetes und „Hungerdiabetes" aufzeigt, eröffnen sich sehr interessante Ausblicke auf Regulationsmechanismen, die sich in Abhängigkeit von der Ernährung auf Enzymebene vollziehen. Das weitere Studium derartiger Zusammenhänge erscheint nicht nur für das Problem des Diabetes und der Arteriosklerose, sondern ganz allgemein für die menschliche Pathologie von großem Interesse. Vielleicht werden wir in künftigen Jahren den Worten „Ernährung und Vitamine", mit denen ich meinen Vortrag eingeleitet habe, den Begriff „Ernährung und Enzyme" an die Seite stellen können.

Schrifttum: 1. Axelrod, A. E.: Metabolism, 2 (1953), S. 1. — 2. Bartlett, P. D., Grimmet, P., Beers, L. u. Shelata, S.: Federat. Proc., 14 (1955), S. 177. — 3. Bartlett, P. D.: J. biol. Chem., 218 (1956), S. 419. — 4. Bartlett, P. D. u. Grimmet, P.: Federat. Proc., 16 (1957), S. 151. — 5. Berman, R., Wilson, I. B. u. Nachmansohn, D.: Biochim. Biophys. Acta, 12 (1953), S. 315. — 6. Boxer, G. E., Shonk, C. E., Gilfillan, E W., Emerson, G. A. u. Oginsky, E. L.: Arch. Biochem., 59 (1955), S. 24. — 7. Bucher, N.: unveröffentlicht. — 8. Deane, H. W. u. McKibbin, J. M.: Endocrino-

logy, 38 (1946), S. 385. — 9. Jukes, T. H.: J. Amer. Chem. Soc., 61 (1939), S. 975. — 10. Linmann, F.: J. biol. Chem., 160 (1945), S. 173. — 11. Lynen, F., Klin. Wschr., 35 (1957), S. 213. — 12. Lynen, F. u. Wieland, O.: unveröffentlicht. — 13. Lynen, F., Reichert, E. u. Rueff, L.: Liebigs Ann., 574 (1951), S. 1. — 14. Lynen, F., Henning, U., Bublitz, C., Sörbo, B. u. Kröplin-Rueff, L.: Biochem. Z. 330 (1958), S. 269. — 15. Novelli, G. D., Kaplan, N. O. u. Lipmann, F.: J. biol. Chem., 177 (1949), S. 97. — 16. Novelli, G. D.: Physiol. Rev., 33 (1953), S. 525. — 17. Olson, R. E. u. Kaplan, N. O.: J. Biol. Chem., 175 (1948), S. 515. — 18. Read, M. S. u. Moore, R. O.: Federat. Proc., 15 (1956), S. 335. — 19. Ringler, I., Becker, N. u. Nelson, W. L.: Arch. Biochem., 52 (1954), S. 348. — 20. Sarma, P. S., Menon, P. S. u. Venkatachalam, P. S.: Current Sci., 18 (1949), S. 367. — 21. Snell, E. E., Strong, F. M. u. Peterson, W. H.: Biochem. J., 31 (1937), S. 1789. — 22. Stepp, W., Kühnau, J. u. Schroeder, H.: „Die Vitamine und ihre klinische Anwendung", Ferdinand-Encke-Verlag, Stuttgart (1952). 23. Subbarow, Y. u. Hitchings, G. H.: J. Amer. Chem. Soc., 61 (1939), S. 1616. — 24. Tahachnik, S. A. u. Bonnycastle, D. D.: J. Biol. Chem., 207 (1954), S. 757. — 25. vgl. hierzu auch die ausführliche Darstellung: O. Wieland, 8. Coll. der Ges. f. physiol. Chem., Mosbach (1957). — 26. vgl. hierzu auch O. Wieland, III. Internat. Diabetes Kongreß, Düsseldorf (1958), im Druck. — 27. Wieland, O. u. Löffler, G.: unveröffentlicht. — 28. Wieland, O., Reinwein, D. u. Lynen, F.: Biochem. Problems of Lipids, S. 142, Edit. G. Popjak u. E. le Breton, London: Butterworths Scientific Public (1956). — 29. Williams, R. J., Lyman, C. M., Goodyear, G. E., Truesdail, J. H. u. Holaday, D.: J. Amer. Chem., Soc., 55 (1933), S. 2912. — 30. Wong, W. T. u. Schweigert, B. S.: Arch. Biochem., 60 (1956), S. 126. — 31. Wooley, D. W., Waisman, H. A. u. Elvehjem, J.: J. biol. Chem., 129 (1939), S. 573.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Otto Wieland, II. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1.

DK 612.392.01

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik, Köln (Direktor: Prof. Dr. med. *V. Hoffmann*)

Postoperative röntgenologische und manometrische Untersuchungen an den Gallenwegen unter Berücksichtigung der pharmakologischen Prüfung

von A. KALLENBERG

Zusammenfassung: Es wurden durch vergleichende Manometrie am Ende einer Gallenoperation in verlängerter Narkose und postoperativ nach 6 bis 8 Tagen Druckdifferenzen festgestellt, deren Art von der medikamentösen Vorbereitung mit Dolantin-Atropin bzw. Morphin und der Narkose abhängt. Um daher echte Normalwerte zu erfassen, wurde die postoperative Manometrie mit einer Röntgendarstellung der Gallengänge verbunden und der Einfluß spasmolytischer Präparate auf die Gallengangsdrucke geprüft. Nach Angabe der Methodik wird über die bei 120 Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse berichtet, deren praktische Konsequenz folgende Feststellungen sind:

Erhöhter Druck im Choledochus ruft eine charakteristische Kolik hervor.

Es kann dann in bestimmten Fällen auch ohne Konkrement ein Spasmus des Sphincter Oddi vorliegen, einfache Rezidivkolik *(V. Hoffmann)*. Die postoperative Weitstellung des Choledochus ist eine Regulation, sie bedeutet weder Drucksteigerung noch Atonie.

Bei erhöhten Gallengangsdrucken tritt Kontrastmittel bzw. Galle in den D. Wirsungianus über (Pankreatitis).

Die Werte postoperativer Manometrien stellen echte Normwerte dar.

Geeignete Spasmolytika senken nachweislich den Gallengangsdruck, Morphin gibt infolge eines Spasmus des Sphincter Oddi eine Druckerhöhung. Durch entsprechenden Morphinantagonisten kann die Druckerhöhung gesenkt bzw. der Papillenspasmus aufgehoben werden.

Summary: By means of comparative manometry differences of pressure were noted at the end of a gall-bladder operation under prolonged general anaesthesia, and 6 to 8 days after operation. Their kind depended upon preparation for operation by dolantin-atropine or morphine. In order to obtain genuine normal values the postoperative manometry was combined with a radiography of the bile-ducts, and the effect of antispasmodic preparations on the pressure in the bile-ducts was examined. After describing the method the author reports on results obtained in 120 tests from which the following conclusions were drawn:

Increased pressure in the choledochus produces a characteristic colic.

A spasm of the sphincter Oddi occurs in certain cases also without evidence of concretion, simple relapsing colic *(V. Hoffmann)*. The postoperative dilated position of the choledochus is a regulation, it means neither an increased pressure nor atony.

In cases of increased pressure in the bile-ducts opaque material or gall pours into the Wirsingianus duct (pancreatitis).

The values of postoperative manometry are genuine normal values.

Adequate spasmolytic drugs clearly lower the pressure in the bile-ducts. Morphine increases the pressure in the bile-ducts by a spasm of the sphincter Oddi. By administration of adequate antagonists of morphine, an increased pressure can be lowered or the spasm of the papillae can be relieved.

Résumé: A l'aide de manométrie comparée à la fin d'une opération de la bile pratiquée avec narcose prolongée et 6 à 8 jours après l'operation on a constaté des différences de pression dont la nature dépend de la préparation médicamenteuse par dolantin-atropine ou morphine et de l'anestésie.

Afin d'obtenir des valeurs normales vraies on a associé la manométrie postopératoire avec une radiologie des canaux biliaires et on a contrôlé l'influence des préparations spasmolytiques sur les pressions des canaux biliaires. Après avoir indiqué la méthodologie l'auteur fait part des résultats obtenus au cours de 120 examens cliniques, résultats dont les conséquences pratiques donnent lieu aux constations suivantes:

L'augmentation de pression dans le canal cholédoque provoque une colique caractéristique.

Dans certains cas il peut y avoir, même sans calcul, un spasme du sphincter Oddi, colique de retour simple (v. Hoffmann).

L'élargissement postopératoire du canal cholédoque est une régulation, elle ne signifie ni augmentation de pression ni atonie.

Dans le cas d'augmentation de pression des canaux biliaires la substance de contraste ou la bile passe dans le D. wirsungianus (pancréatite).

Les valeurs des manométries postopératoire représentent des valeurs normatives véritables.

Comme on peut en apporter la preuve, des spasmolytiques appropriés abaissent la pression des canaux biliaires, la morphine, par suite d'un spasme du sphincter Oddi, provoque une augmentation de pression. Par des antagonistes de la morphine correspondants il est possible d'abaisser l'élévation de pression ou d'abolir le spasme des papilles.

Unter den wegen eines Gallenleidens Operierten mit Beschwerden gibt es eine Gruppe, die einen faßbaren Befund (Steine, Strikturen u. a. m.) an den Gallenwegen selbst oder an den Nachbarorganen (Pankreatitis, Ulkus u. a.) aufweist. Eine andere Gruppe aber klagt über Koliken ohne groben organischen Befund. Hier werden funktionelle (dyskinetische) Störungen als Ursache der Beschwerden angenommen. *V. Hoffmann* hat 1955 auf Grund seiner Nachuntersuchungen an Cholezystektomierten in der Münch. med. Wschr. mit seiner Arbeit „Beschwerden nach Gallensteinoperationen" vom klinischen Gesichtspunkt aus dazu ausführlich Stellung genommen.

Zur Klärung solcher dyskinetischer Beschwerden haben

Mallet-Guy und *Caroli* die **Manometrie der Gallenwege** angegeben und intraoperativ verwendet. Durch diese Methode sollen Normwerte festgestellt werden. Auf die Meßergebnisse solcher intraoperativer manometrischer Untersuchungen wirken aber komplexe Einflüsse durch Prämedikation, Narkose, Operationsschock u. a. m. ein. Diese führen zu einer Beeinflussung der Normwerte. Wir haben deshalb in einer Untersuchungsserie vergleichende Manometrien

a) am Ende des Eingriffes in verlängerter Narkose und

b) postoperativ nach 6—8 Tagen

vorgenommen, die deutliche Druckdifferenzen ergaben. Deren Art: Drucksenkung bei Vorbereitung mit Dolantin-Atropin oder Druckerhöhung bei Operationsvorbereitung mit Morphin infolge Papillenspasmus, hängt von der medikamentösen Operationsvorbereitung ab. Bei Gabe von Morphium-Atropin scheint die spasmolytische Atropinkomponente schneller als das Morphin abgebaut zu werden, so daß eine Druckerhöhung infolge Spasmus des Sphinkters durch überwiegende Morphineinwirkung resultiert. Diese Ergebnisse bringen uns in Übereinstimmung mit *Caroli* und *Allgöver* dazu, die intraoperative Manometrie zur Diagnostik der Dyskinesien als unsicher zu bezeichnen.

Es kommt aber darauf an, „echte Normwerte" der Manometrie zu kennen. Wir haben dann bewußt auf die intraoperative Manometrie verzichtet und einen Weg eingeschlagen, der die postoperative Manometrie und die Gestalt der Gallengänge nach dem Röntgenbild zueinander in Beziehung setzt. Unsere Untersuchungen sollten einmal echte Normwerte der Manometrie erbringen, wie sie unter normalen Bedingungen beim Untersuchten bestehen. Außerdem wurde der Einfluß spasmolytischer Präparate auf die Gallengangsdrucke geprüft. Wir wollten die bewährte Prämedikation und die erprobten Narkoseverfahren unter Einwirkung von Atropin, Morphinderivaten u. a. m., wie z. B. Barbituraten weiter anwenden und trotzdem keine Beeinflussung der Druckwerte durch diese sehen.

Deshalb untersuchten wir Patienten mit einer Zystikus- bzw. Hepatikusdrainage nur zwischen dem 4. bis 8. Tag nach der Operation. Diese Untersuchung gibt mit der von uns modifizierten Perfusionsmethode nach *Caroli* eine Ergänzung für die Klärung funktioneller Veränderungen an den Gallenwegen. Im Gegensatz zu der Methode *Mallet-Guys* finden wir hier absolute Meßwerte, die den Druck in cm/Kontrastmittelsäule angeben.

Nachstehend soll über die bei 120 Patienten mit Drainagen postoperativ angewandte **Methode** und über die dabei gewonnenen Ergebnisse berichtet werden.

Die Drainage wird 40 cm vor der Hauteintrittsstelle abgeklemmt und eine Injektionskanüle mit ca. 2—3 mm Innenlumen in den körpernahen, luftleeren, gallegefüllten Teil eingeführt. Diese Kanüle ist ihrerseits über ein Schlauchsystem mit der druckmessenden Apparatur verbunden. Ein handelsüblicher industrieller Druckmesser wurde auf die zu erwartende geringen Drucke eingestellt. Das Schreibwerk zeichnet die gesamten Druckverhältnisse während der Untersuchung als Diagramm auf. Durch Höhenverstellung der Apparatur bzw. des kontrastmittelenthaltenden Meßglases können der Nullwert und die vergleichbare Höhe des Sphincter Oddi auf eine Ebene gebracht werden.

Der Hinweis von *Mallet-Guy* über die Tonusänderung jodhaltiger wässeriger Kontrastmittel deckt auf, daß diese keineswegs indifferent sind. Meist liegt der osmotische Druck solcher Substanzen über dem des Blutes. Es bestehen wesentliche Differenzen im pH-Wert, der je nach Art und chemischem Aufbau des verwendeten Kontrastmittels zwischen ca. 3,0 und 9,0 liegen kann. In gewissen Grenzen kommt es bei einzelnen Kontrastsubstanzen auch zu Schwankungen des pH-Wertes, die von Alter und Lagerung abzuhängen scheinen. Die jodierten Pyridone haben ein im physiologischen Bereich liegendes pH von ca. 7,0. Es hat nach unseren orientierenden Vorversuchen den Anschein, daß hohe Kontrastmittelkonzentrationen reizend wirken, da sie in Vergleichsmessungen mit niederen Konzentrationen zu einer Druckerhöhung führen. Bei der Verwendung von 20prozentigem Joduron an 50 Patienten und von einfachem Biligrafin an weiteren 70 Patienten ergab sich kein Hinweis auf störende Einflüsse oder Kontrastmittelschädigung.

Unter Röntgendurchleuchtung ist das Einlaufen des Kontrastmittels gut zu verfolgen und die Einstellung so zu variieren, daß es gelingt, den Füllungsdruck der Gallenwege zu erreichen und zu messen. Eine gleichzeitig geschossene Röntgenaufnahme gibt die Möglichkeit, den ermittelten Druckwert des Diagramms mit der Gangweite in Beziehung zu setzen.

Um zu prüfen, ob mit den Änderungen des Gallengangsdruckes auch Änderungen im Entleerungsrhythmus des Sphincter Oddi einhergehen, wird eine sog. Rhythmusmessung durchgeführt, welche zeigt, in welchen Zeitabständen sich Kontrastmittel durch den Sphinkter entleert und in das Duodenum abfließt.

Als spasmolytisches Pharmakon benutzten wir bei den ersten 60 Untersuchungen jeweils 2 cm³ Spasmolytikum Roche (Rol/8880 1), das intravenös verabreicht wurde. In gleicher Weise verwendeten wir in 60 weiteren Fällen das von der Cilag-A.G. synthetisierte Spasmolytikum C 10' 222 in der Dosierung von 1 cm³ = 10 mg intravenös. Für unsere Untersuchungen benötigten wir ein zuverlässiges Präparat mit neurotroper und muskulotroper Wirkung. Hinzu kommt die Wichtigkeit einer konstanten Wirksamkeit ohne störende Nebenwirkungen bei adäquaten Dosierungen.

Der chemische Aufbau sieht folgendermaßen aus:

a) [Benzolring]—CH — COO —[Ring] N — $CH_3 \cdot HCl$
CH_3 —CH — C_2H_5

b)*) [Benzolring]—CH — COO [Ring]—CH_3—HOOC—CH=CH
CH_3 —CH — C_2H_5 HOOC

*) Handelsname Lyspafen.

Diese Substanz stand uns als salzsaures Salz (Formel a) und auch als Fumarat (Formel b) zur Verfügung (LD_{50} 49 mg/kg i.v. Maus). Die Wirksamkeit beträgt ca. 70% von der des Atropins und ist praktisch gleich der des Papaverins bei der Prüfung am isolierten Dünndarm des Kaninchens nach Vorbehandlung mit Carbaminoylcholinchlorid bzw. Bariumchlorid *(Formanek u. Weis)*.

Für beide Präparate liegt der Wirkungseintritt 6, längstens 8 Minuten nach der intravenösen Applikation. Es wurden Messungen vorgenommen bei:

1. Normaldruck und (entsprechendem) Normalrhythmus,
2. gesenktem Druck und Rhythmusbeeinflussung nach Spasmolytikum,
3. wiederhergestelltem Normaldruck und sich ergebendem Rhythmus nach Spasmolytikum.

Blutdruckkontrollen ließen bei den liegenden Patienten nur geringe Schwankungen erkennen, die nicht über die normale Breite hinausgingen. Bei schneller intravenöser Injektion der Spasmolytika bemerkte man außer einem gelegentlichen Schwindelgefühl und einer für den Zeitraum von 5—10 Minuten etwas verwaschenen Sprache keine Störungen.

Eine starke **Erhöhung des Kontrastmitteldruckes** über den Ausgangswert, z. B. zur Erzielung einer Prallfüllung aller Gallengänge, führte stets zu Schmerzen, die bei entsprechender Druckhöhe (etwa zwischen 40 und 55 bis 60 cm) dem Gefühl einer **Kolik** entsprechen.

Diese wesentliche Feststellung entfällt bei der intraoperativen Manometrie durch die Narkose. Bei hohen Drucken kann es auch ohne organische Substrate, z. B. Konkremente, zu einem zeitweiligen, offenbar spastischen Verschluß des Sphinkters kommen. Die dabei vorhandene „parasympathisch bedingte" Motilitätssteigerung läßt die Kolik als einen Kontraktionsschmerz der Gallenblase bzw. -gänge auffassen. Auch sahen wir bei gleichzeitiger Röntgenuntersuchung des Magens während der Gallenkolik eine starke Bewegungshemmung, die zur Kaskadenbildung führte. In Fällen, die in der Literatur mit wechselnden Druckhöhen ange-

geben werden und auch als Hypertonie des Choledochus bezeichnet werden, sahen wir häufiger als bei den Normaldrucken, die um 18 cm oder geringfügig höher liegen, eine Kontrastmittelfüllung im papillennahen Anteil des D. Wirsungianus. Ein Teil dieser Füllungen im papillennahen Abschnitt des Pankreasausführungsganges mag durch die verwendeten Drucke bedingt sein, zum anderen spielen hier auch die anatomischen Varianten im Bereiche der Papille, z. B. gemeinsame Einmündung von D. choledochus und pancreaticus u. ä. eine Rolle *(Schmieden - Sevening, Holzapfel* u. *Millborn)*, Abb. 1a, 1b und Abb. 2. Sämtliche Abbildungen auf S. 505 u. 506.

Unsere postoperativ ermittelten Werte unterscheiden sich durch eine mäßige Erhöhung der ermittelten Normaldrucke von 6—10 cm Kontrastmittelsäule von Werten, die im Schrifttum als Durchschnitt *(Mallet-Guy, Hess)* bei intraoperativer Manometrie angegeben wurden. Diese Differenz möchten wir — wie eingangs dargelegt — auf die Narkoseeinflüsse beziehen, da unsererseits nicht — wie bei Untersuchungen anderer Autoren — die Narkoseverfahren unter Dolantin- bzw. auch Morphinanwendung eingeschränkt wurden.

In allen unseren Fällen kam es nach **intravenöser Injektion der obengenannten Spasmolytika** zu einer deutlichen Senkung der Gallengangsdrucke. Das Ausmaß dieser Fälle ist ja nach dem Befund bzw. dem organischen Substrat (Konkrement o. ä.) recht unterschiedlich. Die Öffnungsintervalle und damit der Abfluß des Kontrastmittels aus dem Choledochus durch den Sphincter Oddi in das Duodenum werden ebenfalls deutlich beeinflußt. Neben einer direkten Einwirkung auf die muskulären Elemente des Schließmuskels ist daran auch die mechanische Funktion des im Choledochus herrschenden Druckes beteiligt, beide wiederum vom Tonus der Gallengangswand abhängig.

Wir fanden verschiedene **Typen des Druckverhaltens und der Entleerungsabläufe** bei organischen Verschlüssen an der Papille, Choledochussteine mit und ohne Einklemmung, Sphinkter- bzw. Papillenspasmus, die miteinander in Beziehung stehen (Abb. 3).

1. Einen Spasmus als sekundäre Papillenveränderung bemerkte man auch dann, wenn sich ein Choledochusstein, z. B. papillennahe oder in Gangmitte, eingeklemmt hatte. Ein solcher Spasmus war pharmakologisch lösbar. Die hier gefundenen Drucke betrugen dann stets über 18—20 cm und erreichten teilweise 35 cm und mehr (Abb. 4a).

2. Liegen Konkremente in den höheren Anteilen der Gallenwege (ohne Einklemmung), so besteht meist keine und niemals eine signifikante Druckerhöhung (Abb. 4b). Je näher das Konkrement bzw. das anatomische Substrat der Papille ist, um so höher liegen die gemessenen Drucke; das Maximum wird bei Einklemmung von Steinen in der Papille erreicht (Abb. 5a und 5b).

Abb. 3: Verschiedene Typen des Druckverhaltens und der Entleerungsabläufe (Spinkterrhythmen) vor und nach intravenöser Appl. von Spasmolytikum.

3. Wenn der Drainageschlauch durch den Zystikus in den Choledochus vorgetrieben wird und sein Ende in Papillennähe liegt, finden sich ebenfalls hohe Druckwerte (Abb. 6a und 6b).

4. Bei der Choledochusduodenostomie sinken die Drucke nicht auf Null ab, sondern betragen immer noch einige cm Kontrastmittelsäule, wahrscheinlich infolge des Darmtonus.

5. Geht dagegen das Gummirohr durch die Papille hindurch und liegt seine Mündung im Duodenum, so ist natürlich bei dieser „transpapillären Drainage" keine Drucksteigerung zu finden. Hier liegen die Werte weit unter der Norm bei wenigen cm Kontrastmittelsäule.

Wesentlich erscheint uns, daß genügend Zeit auf die Untersuchung verwendet wird; denn beim Vorliegen stark erweiterter Gallengänge benötigt man größere Kontrastmittelmengen, die bis zu 50—70 cm³ betragen können. Hier ist die Unterscheidung zwischen Füllungsdruck und Passagedruck *(Hess)* notwendig, wenn transzystisch gefüllt wird, weil in solchen Fällen mit dilatiertem Gallenwegssystem der (niedrige) Füllungsdruck tief unter dem pathologisch erhöhten Passagedruck liegen kann. Mit Hilfe der Röntgendurchleuchtung ist ein solcher Fehler sicher vermeidbar. Der Residualdruck überschreitet nie den Passagedruck. Er liegt beim absoluten Verschluß mit ihm gleich, sonst gering unter ihm (Abb. 7a und 7b).

Die pharmakologische Probe klärt darüber auf, ob die Abflußbehinderung reversibel oder irreversibel ist. Darüber hinaus gelingt es auch auf diesem Wege, den oft sekundären, funktionellen Anteil von der anatomischen, faßbaren Grundveränderung abzustreifen (Abb. 8a und 8b).

Die funktionellen Zustandsbilder, wie z. B. der Papillenspasmus eines ist, können immer durch pharmakologische Untersuchung erkannt und diagnostisch gesichert werden. Vielleicht ist damit ein Hinweis auf die postoperativ einzuschlagende Therapie gegeben.

Die **eigentliche Cholangiographie** aber gibt uns erst die Art des Abflußhindernisses an, nämlich das anatomische Substrat, welches meist aus Konkrementen, zuweilen aber auch aus einem Tumorverschluß (oder aus einem papillennahe liegenden, reizend wirkenden Drainageschlauch) besteht. Finden sich erhöhte Druckwerte, dann deckt die Cholangiographie das Vorhandensein eines meist sehr kleinen Konkrementes auf, das der instrumentellen Exploration der Gallengänge entgangen war. Wesentlich ist es, nicht zu stark schattengebende Kontrastmittel zu benutzen, da letztere kleine Konkremente „leicht zudecken" und der Erkennung entziehen. Die Druckmessung zeigt an, ob der organische Grundbefund von einem funktionellen Zustandsbild begleitet wird und erlaubt dieses abzutrennen. Hierbei ist die pharmakologische Probe von besonderem Wert, da sie klärt, ob solche Befunde reversibel sind.

Die postoperative Cholangiographie und die damit kombinierte Druckmessung der Gallenwege unter Verwendung der pharmakologischen Probe haben bei den untersuchten 120 Patienten zu keinen wesentlichen Komplikationen geführt. Bei wenigen Fällen kam es nach der Untersuchung, manchmal erst am Folgetag, zum Absinken des Blutdruckes. Eine sichere ursächliche Verbindung zwischen der Applikation der Spasmolytika bzw. der Kontrastmittel ließ sich nicht eruieren. Diese Veränderungen waren nicht häufiger, wie sie auch sonst im postoperativen Verlauf gefunden werden. Die nachfolgenden Tabellen zeigen den Ablauf der funktionellen Untersuchungen.

Die breitbasige Anwendung der präoperativen Biligrafincholangiogramme bedeutet einen Fortschritt und stellt unter Einbeziehung der intra- und postoperativen Cholangiographie und der Manometrie das zur Zeit erreichbare Höchstmaß an diagnostischer Möglichkeit und Sicherheit dar.

Zwar ist durch das präoperative Biligrafincholangiogramm neben einer erweiterten Diagnostik, besonders im Bereiche der Gallengänge, nun eine exaktere und verfeinerte Indikations-

Tabelle 1

	Methoden:	Ergebnisse: (normal)	Ergebnisse: (pathologisch)
1.	Präoperatives Cholangiogramm (Biligrafin u. Biligrafin forte)	Gangweiten Hepaticus 3—18 mm Choledochus 7—17 mm	Gangweiten 19—18 bis zu 25 mm
2.	Postoperatives i. v. Spätcholangiogramm (Biligrafin u. Biligrafin forte)	Alle Gänge gering erweitert	Gangweiten bis zu 25 mm
3.	Postoperatives Cholangiogramm d. Zystikusdrainage (Joduron 20%ig, Biligrafin)	Gangweiten normal bei gleichzeitig erweiterten Sphinkterformen	Stauung, durch Steine erschwerter Abfluß, Steineinklemmung im Sphinkter
4.	Manometrie (Perfusionsmethode nach *Caroli*)	Normaldrucke (ca. zw. 12—18 cm) Normalrhythmen (12 Sphinkteröffnungen in 70—100 Sek.)	Pathologische Druckwerte, keine auffällige Rhythmusänderung bei durchgängigem Sphinkter
5.	Pharmakologische Prüfung (Spasmolytikum Roche Spasmolytikum Cilag)	a) ganz geringe Lumenzunahme b) geringe Drucksenkung unter den Ausgangswert c) Rhythmusverzögerung	a) Lumina unbeeinflußt b) stärkere Drucksenkung b. Fehlen organischen Substrates auf Norm oder gering tiefer. Teilweise Drucksenkung bei org. Substraten c) Rhythmusverzögerung je nach Art u. Lage des organischen Substrates

Tabelle 2

Methoden:	Ergebnisse:	
Manometrie am Ende der Operation in verlängerter Narkose	a) Drucksteigerung über die Norm auf 25—35—40 cm bei Operationsvorbereitung mit Morphinderivaten, diese Drucke können durch i.v. Gabe eines Morphinantagonisten**) gesenkt werden. Spätere postoperative Manometrie ergibt Normaldrucke	b) Druchsenkung unter die Norm auf Werte von 6—8 cm bei Operationsvorbereitung mit Dolantin-Atropin. Spätere postoperative Manometrie ergibt Normaldrucke

**) Handelsname: Lorfan (Ro-1-7700)

stellung für die Gallenchirurgie möglich geworden. Bei der negativen Cholezystographie erlaubt die positive Kontrastdarstellung der extrahepatischen Gallengänge den Rückschluß auf einen Zystikusverschluß. Die Gallengänge selbst sind auf Verlauf und Kontrastmittelabfluß in das Duodenum (indirekt auf Papillenfunktion) beurteilbar geworden. In einem erheblichen Teil der Fälle gelingt es, das Vorhandensein von Konkrementen in den Gallengängen präoperativ zu klären, ihr Fehlen ist fast immer nachweisbar.

Das postoperative **Spätcholangiogramm nach Cholezystektomie** ergibt bei der morphologischen Auswertung eine immer nachweisbare geringe Erweiterung der großen Gallengänge. Diese ist nach den vorher erwähnten Ergebnissen der Manometrie weder mit einer Drucksteigerung gleichzusetzen noch als Atonie aufzufassen.

Rost hat in seinen ausführlichen tierexperimentellen Untersuchungen über den Gallefluß nach Cholezystektomie bereits die postoperativen Regulationen der Entleerung in bezug auf schubweisen Galleabfluß, Konzentrationsvermögen, Weite der Gallengänge usw. aufgezeigt. Die geringe Erweiterung der Lumina von D. hepaticus und choledochus einer Cholezystektomie stellt demnach eine postoperative Regulation dar.

Die Methoden der intra- und postoperativen Cholangiographie und die Manometrie haben keine Einschränkungen erfahren. Unsere Methode der postoperativen Manometrie und der pharmakologischen Prüfung bei gleichzeitiger Röntgendarstellung der Gallenwege vermeidet bei postoperativen Untersuchungen eine Beeinflussung der Druckwerte durch Narkoseeinflüsse, gestaltet die Untersuchung eingehender und stellt wegen der genaueren Aufschlüsse eine diagnostische Bereicherung dar. Auf dem Wege dieser postoperativen röntgenologisch-manometrischen Untersuchung gelingt es, absolute Normwerte der Gallengangsdrucke und der Sphinkteröffnungsrhythmen zu erzielen. Denn bei postoperativen Beschwerden sagt die Weite der Gallengänge allein nichts Sicheres über die Funktion aus. Erst die manometrisch ermittelten Normdruckwerte geben uns einen Einblick in das funktionelle Verhalten und die vorliegenden Störungen. Keinesfalls ist ein erweiterter Gallengang mit einer Drucksteigerung oder Atonie gleichzusetzen, im Gegenteil findet sich nicht selten ein pathologischer Druck bei noch normaler Gallengangsweite mit entsprechenden Beschwerden des Untersuchten. Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen erlauben so, aufbauend auf die vorstehend erwähnten normalen Druck- und Sphinkterrhythmuswerte und auf die Cholangiogramme einen Rückschluß auf bisher dyskinetisch aufgefaßte Veränderungen.

Für die **Klinik** ist hervorzuheben:

1. Erhöhter Druck im Choledochus ruft eine charakteristische Kolik hervor.
2. Es kann dann in bestimmten Fällen auch ohne Konkrement ein Spasmus des Sphincter Oddi vorliegen — „einfache Rezidivkolik" *(V. Hoffmann)*.
3. Die postoperative Weitstellung des Choledochus ist eine Regulation, sie bedeutet weder Drucksteigerung noch Atonie.
4. Bei erhöhten Gallengangsdrucken tritt Kontrastmittel bzw. Galle in den D. Wirsungianus über (Pankreatitis).
5. Die Werte postoperativer Manometrien stellen echte Normwerte dar.
6. Geeignete Spasmolytika senken nachweislich den Gallengangsdruck, Morphin gibt infolge eines Spasmus des Sphincter Oddi eine Druckerhöhung. Durch entsprechenden Morphinantagonisten kann die Druckerhöhung gesenkt bzw. der Papillenspasmus aufgehoben werden.

Schrifttum: Allgöwer, M.: Vortrag 8. wissenschaftl. Ärztetagung. Nov. 1957, Nürnberg, u. Ärztl. Praxis, 9, S. 51. — Anacker, H.: Fortschr. Röntgenstr., 81 (1954), 2, S. 143. — Assmann: Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, Berlin, F. C. W. Vogel (1934). — Bauer, W. B. A. J.: Postcholecystektomy complications due to incomplete removal of gallbladder and cystic duct. Arch. Surg., 63 (1951), S. 612. — Beckmann, K.: Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege. Handbuch d. Inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. 3, 2. Teil (1952). — Berg, J.: Studien über die Funktion der Gallenwege unter normalen und gewissen abnormalen Verhältnissen. Acta chir. Scand., 1 (Suppl. 2) (1922). — Bernhard, Fr.: Die Tätigkeit des Sphinkter Oddi im Röntgenbild. Zbl. Chir., 70 (1943), S. 581. — Boller, R.: Folgezustände nach Gallenblasenexstirpation und deren Behandlung. Gastroenterologica (Basel — New York), 76 (1950/51), S. 149. — Caroli, J.: Le contrôle radiomanometrique de l'épreuve de Meltzer — Lyon. Rev. Foie 4 (1945), S. 341. — Caroli, J.: La radiomanometrie biliaire. Sem. Hôp. Paris, 43 (1946), S. 1985. — Caroli, J.: Sa radiomanometrie biliaire. Excerpta med., 9 (1948), S. 415. — Formanek, K. u. Weis, W.: Wien. med. Wschr. (1958), 10, S. 214, 215. — Frommhold, W.: Fortschr. Röntgenstr., 79 (1953), 3, S. 283. — Gaebel u. Teschendorf, W.: Röntgenblätter, 6 (1953), 4, S. 162. — Handonesky, W. F.: Pharmakologie, 25 (1931). — Herrmann, K. O.: Die Diagnose u. die operative Behandlung der Erkrankungen des Sphinkter Oddi. Zbl. Chir., 77 (1952), S. 1353. — Hess, W.: Operative Cholangiographie. Georg Thieme, (1955). — Hoffmann, V.: Vortrag Tagung d. Niederrheinisch-Westfälischen Chirurgen (1955). — Hoffmann, V.: Beschwerden nach Gallensteinoperationen. Münch. med. Wschr., 97, Nr. 1 (S. 1—4), Nr. 2 (S. 40—43), Nr. 3 (S. 71—74). — Hornykiewytsch, Th. u. Stender, H. St.: Fortschr. Röntgenstr., 79 (1953), 3, S. 292. — Hornykiewytsch, Th. u. Stender, H. St.: Ärztl. Wschr., 9 (1954),

24, S. 564. — Hornykiewytsch, Th.: Intravenöse Cholangiographie, G. Thieme (1956). — Kalk, H. u. Schöndube, W.: Über die Funktion der Gallenblase. Z. exp. Med., 53 (1926), S. 461. — Kallenberg, A.: Röntgenologische u. manometrische Untersuchungen an den Gallenwegen. Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir., 284 (1956). — Kallenberg, A.: Ursachen der Kaskadenbildung am Magen. Medizinische (1955), 35, S. 1204—1206. — Kapandji, M.: Technique de la punction transparieta-hépatique et radiomanometrie transhépatavesiculaire préoperative. zit. n. Hess, W. Operative Cholangiographie, Georg Thieme (1955). — Loose, K.-E.: Die intra- u. postoperative Cholangiographie unter Anwendung von Röntgenserienaufnahmen. Fortschr. Röntgenstr., 78 (1953), S. 3. — Lütkens, U.: Aufbau u. Funktion der extrahepatischen Gallenwege. Verlag F. C. Vogel, Leipzig (1926). — Mallet-Guy, P.: Les interventions Vagales dans le traitement de la maladie du Sphincter Oddi. Acta chir. Belg., 48 (1949), S. 128. — Mallet-Guy, P.: Couses de récidives aprés cholécystectomie. Sud. méd. chir., 82 (1950) S. 535. — Mallet-Cuy, P.: Die Grundlagen der peroperativen Manometrie u. Cholangiographie. Dtsch. Z. Chir., 284 (1956), S. 418—424. — Rost, F.: Pathologische Physiologie des Chirurgen, III. Aufl. (1925), Verlag F. C. Vogel, Leipzig. — Rost, F.: zit. nach U. Lütkens, Aufbau u. Funktion der extrahepatischen Gallenwege (1926) Verlag F. C. Vogel, Leipzig. — Rost, F.: Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle u. anatom. Untersuchungen nach Cholecystektomie. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., 26 (1913), S. 710. — Royer, M.: La cholangigiafia laparoscopia. Editola „El Ateneo", Buenos Aires, zit. n. Hornykiewytsch, Th., G. Thieme (1956). — Salembier, Y.: L'anaesthésie en chirurgie biliaire sous contrôle manométrique et radiographique. Lyon. Chir., 46, S. 122. — Sturm, F.: Erfahrungen mit der Cholangiographie. Zbl. Chir., 59 (1951), S. 891, 1932. — Teschendorf, W.: Lehrbuch der röntgenologischen Differentialdiagnostik, 2. Aufl., Bd. 2. — Teschendorf, W.: Amer. J. dig. Dis., 21 (1954), S. 247 — Teschendorf, W.: Der gegenwärtige Stand der röntgenologischen Untersuchung der Gallenwege. Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 1341. — Westphal, K.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3, BII, Berlin (1927).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. A. Kallenberg, Chirurg. Univ.-Klinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg.

DK 616.361 - 07

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Schwiegk*)

Humane und experimentelle Porphyrinkrankheiten

von W. STICH

(Schluß)

Akute Porphyrie

An zweiter Stelle steht die sog. akute Porphyrie, welche zur Gruppe der Porphyria hepatica gehört. Sie ist die häufigste Porphyrinkrankheit, ihre Frequenz innerhalb der Porphyrien beträgt 60—70%. Das Hauptmanifestationsalter liegt etwa zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, das Auftreten in früherem Lebensalter ist ebenfalls bekannt. Die Bezeichnung „akute Porphyrie" darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß auch hier eine chronische Stoffwechselkrankheit vorliegt, nur die Anfälle sind das „akute" porphyrische Geschehen. Ein Vergleich mit der Gicht liegt hier nahe.

Ihre **Symptomatologie** unterscheidet sich grundsätzlich von der kongenitalen, erythropoetischen Porphyrie. Sie wird häufig, wenn nicht sogar meist im Anfang fehldiagnostiziert. Im Vordergrund stehen abdominelle Beschwerden. Sie zeigen sich als Spasmen, Koliken, schwerste Schmerzanfälle, so daß nicht selten wegen Verdacht auf Appendizitis, Cholezystitis, perforiertes Ulkus u. a. fälschlicherweise laparotomiert wird, bis nachträglich der rote Harn die Situation klärt. Hochgradige Obstipation und Subileuszustände vervollständigen das abdominelle Bild, Fieber fehlt aber für gewöhnlich. Die neurologischen Symptome sind mannigfaltig und kombinationsreich. Peripher zeigen sich Schmerzen, Paresen oder sogar Paralysen an den Extremitäten, insbesondere den Beinen, manchmal sogar als Quadriplegie. Nicht selten wird eine Landrysche Paralyse vorgetäuscht, jedoch besteht meist keine bestimmte Reihenfolge, sondern ein regelloser Verlauf der Lähmungen. Außer den Schmerzen werden selten sensible Symptome beobachtet. In schweren Fällen zeigen sich auch bulbäre Symptome mit Schluckbeschwerden, Aspiration oder gar Lähmung des Atemzentrums. Die Beteiligung des Zentralnervensystems macht die akute Porphyrie zum lebensgefährlichen Krankheitsbild. Manche Fälle werden fälschlicherweise als Neurasthenie, Neurose oder Hysterie aufgefaßt. Auffallend ist oft die große Nervosität. Gelegentlich täuscht die akute Porphyrie Schizophrenie, depressive oder manische Zustände vor. Die Kombination abdomineller und neurologisch-psychischer Symptome ist immer verdächtig auf das Vorliegen akuter Porphyrie. Die endgültige Diagnose kann durch die Harnanalyse gestellt werden, da eine Porphobilinogenurie und meist auch eine Porphyrinurie vorhanden sind. Die Harnfarbe kann normal sein und erst beim Stehen in eine rote Farbe übergehen. In erster Linie wird Porphobilinogen ausgeschieden, welches leicht in Uroporphyrin III und Porphobilin übergehen kann, welche die rote Farbe bedingen. Zum Nachweis des Porphobilinogens ist der *Watson-Schwartz*-Test (40) zu empfehlen (siehe Abb. 2). Dabei bleibt das rote Kondensationsprodukt des Porphobilinogens, welches bei Zugabe von Ehrlich-Reagens entsteht, nach Durchschütteln mit Chloroform in der wäßrigen Phase. Die Probe ist pathognomonisch für die akute Porphyrie.

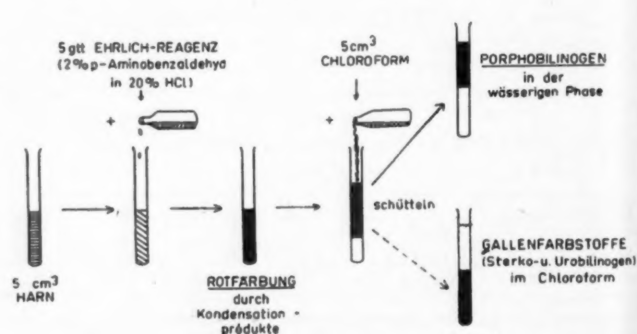


Abb. 2: Porphobilinogen-Nachweis mit dem Watson-Schwartz-Test zur Diagnose der akuten Porphyrie.

Neben Porphobilinogen können beträchtliche Mengen von δ-Aminolävulinsäure nachgewiesen werden *(D. Mauzerhall u. S. Granick* [16], *W. Stich* [31]*)*. Die Porphyrinanalyse ergibt im wesentlichen Uroporphyrin III, durch Kochen mit Salzsäure läßt sich der Uroporphyringehalt des Harns beträchtlich steigern. Im Blut enthält nur das Plasma Porphobilinogen, δ-Aminolävulinsäure und Uroporphyrin. In den Erythrozyten und auch im Knochenmark läßt sich keine Vermehrung dieser Substanzen nachweisen. Die Patienten zeigen keine Photosensibilität, Anämie oder Milztumor. In der Leber kann eine beträchtliche Vermehrung von Porphobilinogen und δ-Aminolävulinsäure, weniger auch von Uroporphyrin nachgewiesen werden. Die akute Porphyrie imponiert nach der chemischen Analyse als Krankheit der Porphyrinvorstufen.

Die akute Porphyrie ist eine dominant hereditäre Stoffwechselkrankheit *(J. Waldenström* [36]*)*. Neuerdings haben *G. Dean* und *H. D. Barnes* (3) in Südafrika über 236 Porphyriker (121 ♂, 115 ♀) in 13 Familien gefunden, welche auf einen Ursprung zurückgehen. Dabei zeigte sich, daß in allen Familien akute Porphyrie, chronische Porphyrie mit Hauterscheinungen und latente Porphyrie sowie Übergänge und

Kombinationsbilder vorkommen. Diese Porphyrieformen sind wohl verschiedene Manifestationen der gleichen Genopathie, welche über eine Enzymopathie zur Auswirkung kommt. Klinisch bedeutsam ist, daß nicht selten die akute Porphyrie durch chemische Substanzen (Schlafmittel u. a.) ausgelöst werden kann (*J. Waldenström* [39], *W. Stich* [32]). Durch chronischen Abusus echter Porphyrogene (Sedormid u. a.) kann auch eine akute toxische Porphyrie erzeugt werden. Die **Pathogenese** der akuten Porphyrie ist noch unklar. Als Genopathie kommt sie wohl über eine Enzymopathie zur Auswirkung. Die akute Porphyrie kann in der Leber lokalisiert werden. Dort erfolgt die Entgleisung der Porphyrin-Biosynthese mit exzessiver Bildung von Aminolävulinsäure und Porphobilinogen. Das biochemische Wesen der Stoffwechselstörung ist noch unklar, ebenso die Genese der abdominellen und neurologischen Symptome.

Die **Therapie** ist symptomatisch durchzuführen, da bisher eine kausale Therapie nicht zur Verfügung steht. Als sicherstes Mittel zur Behandlung der abdominellen und nervalen Beschwerden hat sich uns Chlorpromazin (z. B. Megaphen 100 mg/die) bewährt. Bei frühzeitigem Beginn der Behandlung kann der akute Anfall zur Remission gebracht werden. Neurologische Schäden verschlechtern die Prognose. Zu Beginn akuter Schübe kann auch mit ACTH und Steroidhormonen (Prednison, Triamcinolon, Hexadecadrol) ein Versuch gemacht werden. Zur Intervalltherapie sind Rauwolfia-Alkaloide zu empfehlen. Im Rahmen der Leberschutztherapie empfehlen wir außerdem hohe Dosen von Laktoflavin, Nikotinsäureamid, Vitamin B_6, Vitamin B_1, Glukose, Lävulose und NNR-Gesamtextrakt. Für die **Prophylaxe** porphyrischer Attacken ist die Vermeidung aller chemischen Schlafmittel hervorzuheben, pflanzliche Sedativa sind dagegen erlaubt.

Chronische Porphyrie

Als dritte Form ist die chronische Porphyrie zu nennen, welche wie die akute Porphyrie zur Gruppe der Porphyria hepatica gehört. Die chronische Porphyrie darf trotz gemeinsamer kutaner Symptome nicht mit der kongenitalen Porphyrie (Porphyria erythropoetica, Porphyrozytose) verwechselt werden. Sie wurde auch als „Porphyria cutanea tarda" (*J. Waldenström* [38]) und „Aktinisch-traumatische bullöse Porphyrindermatose" (*J. Zeligman* u. *M. Baum* [47]) bezeichnet. Die chronische Porphyrie ist eine relativ häufige Krankheit, ihre Frequenz innerhalb der Porphyrien beträgt 30—40%.

Die **Symptomatologie** ist sehr charakteristisch. Im Vordergrund steht eine Photodermatose im Gesicht und an den Händen. Im Gegensatz zur progredienten Photodermatose der kongenitalen Porphyrie handelt es sich hier um eine milde und wenig progrediente Photodermatose. Augenbeteiligung in Form von Konjunktivitis ist vorhanden, später zeigt sich häufig die Entwicklung eines Ektropiums. Ein weiteres Leitsymptom ist die starke Rotfärbung des Harns durch Porphyrinurie. Die Analyse ergibt vorwiegend Uroporphyrin III und I, die Koproporphyrine treten quantitativ zurück. Porphobilinogen und δ-Aminolävulinsäure sind nicht vermehrt. Das klinische Bild wird durch die Anwesenheit einer Lebervergrößerung mit Konsistenzvermehrung und Leberschädigung vervollständigt. Der Leberbefund ist im Sinne von Präzirrhose und Zirrhose aufzufassen. Bei der Manifestation scheinen Hepatitis, Dystrophie, Lues, Potatorium, Cholezystopathie u. a. eine auslösende Rolle zu spielen. Während bei der akuten Porphyrie das weibliche Geschlecht überwiegt, zeigt sich hier ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Die Untersuchung von Blut und Knochenmark, speziell von Erythropoese und Hämoglobinstoffwechsel ergibt keine pathologischen Verhältnisse. Dagegen läßt sich bereits im Leberpunktat die Fluoreszenz der Leberzellen, insbesondere der Zellkerne, und die Vermehrung der Uroporphyrine nachweisen.

Über die **Pathogenese** der chronischen Porphyrie herrscht noch keine völlige Klarheit. Die Krankheit muß ohne Zweifel in die Leber lokalisiert werden. Neuerdings werden von *J. Waldenström* (38) eine symptomatische und hereditäre Porphyria cutanea tarda unterschieden, letztere wird auch als Protokoproporphyrie bezeichnet. Die Abgrenzung der Protokoproporphyrie von der gemischten oder kombinierten Porphyrie *C. J. Watsons* ist unseres Erachtens bei Einzelfällen sehr schwierig. Die Störung der Biosynthese der Porphyrine liegt in der Leberzelle. Uroporphyrine und Koproporphyrine werden nicht mehr zur Hämsynthese herangezogen und ausgeschieden. Die Uroporphyrine sind für die Photosensibilität und Entwicklung der Photodermatose verantwortlich zu machen.

Zur **Therapie** hat sich uns das Vorgehen wie beim chronischen Leberschaden im Sinne der Zirrhose bewährt (antizirrhotische Diät), Leberhydrolysat i.v., Leberextrakte, Vitamin-B-Komplex, besonders Laktoflavin). Am besten ist die Dauertherapie oder intermittierende Therapie. Prophylaxe vor Sonnenlicht und Anwendung von Lichtschutzsalben sind zu empfehlen. Bei chronischer Porphyrie ist vor der Anwendung von Resochin zu warnen. Wir haben zusammen mit *H. W. Spier* (32) akute Verschlechterung des klinischen Bildes und exzessive Vermehrung der Porphyrinproduktion beobachten können. Das Resochin ist ein bedingtes Porphyrogen und bei chronischer Porphyrie zu vermeiden. Die **Prognose** ist mit der bisherigen Therapie relativ gut. Allerdings bestimmt die Entwicklung der Leberinsuffizienz nach langjährigem Verlauf schließlich das Schicksal der chronischen Porphyriker.

Die experimentellen Porphyrinkrankheiten

Bis 1952 war es nicht gelungen, eine experimentelle Porphyrie zu erzeugen. Stets konnte nur eine Porphyrinurie, also eine vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrinen erzielt werden. Im Jahre 1952 konnten *R. Schmid* u. *S. Schwartz* (23) erstmals eine experimentelle Porphyrie mit exzessiver Bildung und Ausscheidung von Uroporphyrinen und Porphobilinogen bei Kaninchen erzeugen. Diese

Tab. 3: Porphyrogene der Ureid-, Azetamid- und Barbituratreihe.

```
        R2   O
        |    ‖
   R1—C— C— X              Allgemeine Formel
        |
        R3
```

R_1 = Allyl—
R_2 = Alkyl—, Aryl—
R_3 = H—, Alkyl—, Aryl—
X = $—NHCONH_2$, $—NH_2$ — Bedingungen
oder
R_2 + X = —CO · NH · CO · NH—

```
                      R     O
                      |     ‖
CH2 = CH—CH2 = C——C——NH          Prinzip
                      |          |
                      CO—NH—CO
```

Nr.	R_1	R_2	R_3	X
1	Allyl	Isopropyl	H	Carbamid
2	Allyl	Äthyl	H	Carbamid
3	Allyl	Äthyl	H	Amid
4	Allyl	Äthyl	Äthyl	Amid
5	Allyl	Propyl	H	Amid
6	Allyl	Butyl	H	Amid
7	Allyl	Phenyl	H	Amid
8	Allyl	Phenyl	Phenyl	Amid
			R_3 + X	
9	Allyl	Äthyl	Barbiturat	
10	Allyl	Propyl	Barbiturat	
11	Allyl	Butyl	Barbiturat	
12	Allyl	Isopropyl	Barbiturat	
13	Allyl	Isobutyl	Barbiturat	
14	Allyl	Methyl-butyl	Barbiturat	
15	Allyl	Allyl	Barbiturat	

Befunde konnten von *A. Goldberg* (9) und *W. Stich* (33) bestätigt werden. Die Kaninchen-Porphyrie konnte mit dem bekannten Schlafmittel Sedormid (Allylisopropylazetamid) erzeugt werden. In weiteren Untersuchungen konnte von uns gezeigt werden, daß die Wirkung des Sedormids keinen Sonderfall darstellt, sondern auf ein allgemeines chemisches Prinzip zurückzuführen ist. (*W. Stich* u. *P. Decker* [34]). Verbindungen, welche experimentelle Porphyrie erzeugen, müssen bestimmte chemische Bedingungen erfüllen (siehe Tab. 1). Es handelt sich um Derivate α-substituierter Allylessigsäuren.

Wir bezeichnen solche Verbindungen als echte Porphyrogene. Bisher konnten wir über 16 solche Verbindungen innerhalb der Ureid-, Azetamid- und Barbituratreihe auffinden. Sehr nahe verwandte Verbindungen wirken dagegen nicht-porphyrogen, wenn sie nur eine Bedingung nicht erfüllen (siehe Tab. 2).

Tab. 4: Nicht-porphyrogene Verbindungen.

Gruppe	Konstitution	Charakteristik
I	R_1 = Alkyl, Aryl, H, Br, β—Br-Allyl R_2 = Alkyl, Aryl R_3 = H, Alkyl, Aryl X = NH_2, NH-$CONH_2$ oder R_3 + X = CO-NH-CO-NH	ohne Allyl-Gruppe
II	R_1 = Allyl R_2 = H R_3 = H X = NH_2, NH-$CONH_2$ oder R_3 + X = CO-NH-CO-NH	Nicht substituiert in α-Stellung
III	R_1 = Allyl R_2 = Alkyl, Aryl R_3 = H, Alkyl, Aryl X = OH, ONa	ohne NH_2-NH · $CONH_2$-CO · NH · CO · NH
IV	R_1 = Allyl R_2 = Alkyl, Aryl R_3 + X = -CO-NH NH-CS	Thio-Barbiturat

Die Wirkung der Porphyrogene war für die Aufklärung der humanen Porphyrien von besonderer Bedeutung. Zunächst ließ sich zeigen, daß die Angriffspunkte der Porphyrogene in der Leber liegen. Die Leber-Katalase sinkt unter dem Einfluß dieser Substanzen auf 10—20% der Norm ab (*R. Schmid* u. *S. Schwartz* [24]). In der Leber kann Porphobilinogen in beträchtlichen Mengen nachgewiesen werden. Das biochemische Bild der experimentellen Porphyrie zeigte große Ähnlichkeit zur humanen akuten Porphyrie. Neuerdings ließ sich allerdings ein bedeutsamer Unterschied nachweisen (*W. Stich* [31]). Die Analyse der Harne von humaner akuter Porphyrie und von experimenteller Porphyrie auf die Porphyrinvorstufen ergab, daß bei humaner akuter Porphyrie beträchtliche Mengen von Porphobilinogen und δ-Aminolävulinsäure, bei experimentellen Porphyrien jedoch nur exzessive Mengen von Porphobilinogen bei normaler Menge von δ-Aminolävulinsäure ausgeschieden werden. Damit war ein grundsätzlicher biochemischer Unterschied aufgezeigt, welcher unsere Kenntnis der porphyrischen Stoffwechselstörungen vertieft.

Nach unseren heutigen Kenntnissen über die Biosynthese der Porphyrine muß aus diesem Unterschied auf das Vorliegen von zwei verschiedenen Stoffwechselstörungen geschlossen werden, welche auch mit den klinischen Bildern in Zusammenhang gebracht werden können. Die Biosynthese der Porphyrine ist weitgehend aufgeklärt (*D. Shemin* [27], *C. Rimington* [18], *A. Neuberger* u. *J. J. Scott* [17], *S. Granick* [10] u. a.). Sie erfolgt aus den einfachen Bausteinen Succinat bzw. Succinyl-Co (aus dem Tricarbonsäurezyklus) und Glykokoll über α-Amino-β-Ketoadipinsäure, δ-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen (siehe Abb. 3).

Die **Stoffwechselstörung bei experimenteller Porphyrie** kann auf Grund unserer Untersuchungen genau lokalisiert werden. Es muß sich um einen Stoffwechselblock in der weiteren Verwertung des Porphobilinogens handeln. Nachdem die Porphyrogene in vitro keinen inhibitorischen Effekt zeigen (*C. Rimington* [20]), müssen sie wohl im Stoffwechsel weiter metabolisiert werden. Dafür spricht auch die Latenzzeit von einigen Tagen nach Beginn der Verfütterung der Porphyrogene bis zum Auftreten der experimentellen Porphyrie. Nachdem dabei in der Leber die Cytochrom-C-Biosynthese, im Knochen-

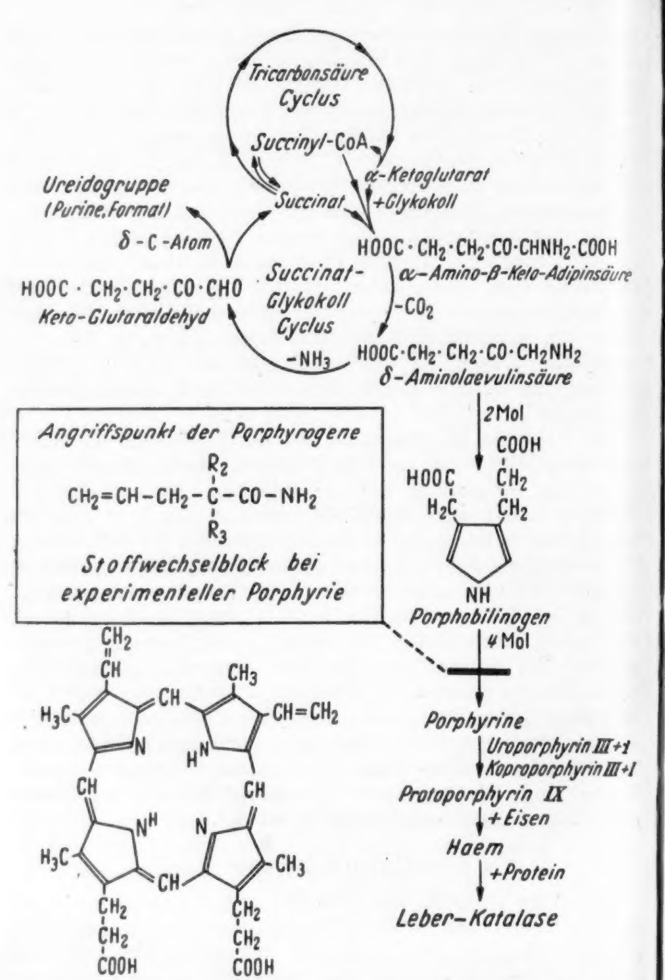


Abb. 3: Die Biosynthese der Porphyrine und der Katalase in der Leberzelle. Angriffspunkt der Porphyrine und Sitz des Stoffwechselblocks bei experimenteller Porphyrie.

mark und erythropoetischen System die Hämoglobin- und Erythrozytenkatalase-Biosynthese sowie im Muskel die Myoglobin-Biosynthese normal ablaufen und nicht gestört sind, muß wohl eine isolierte Störung der Porphyrin-Biosynthese im Rahmen der Katalase-Biosynthese in der Leberzelle vorliegen. Dafür spricht die bereits früher (*R. Schmid* u. *S. Schwartz* [24], *W. Stich* [32]) nachgewiesene Verminderung der Leberkatalase auf 10—20% der Norm. Es ist auch bekannt, daß die Biosynthese der einzelnen Hämoproteide voneinander unabhängig verläuft (*H. Theorell, M. Beznak, R. Bonnichsen, K. G. Paul* u. *A. Akeson* [35], *A. Vannotti* [45, 46]). Die Bildung und Ausscheidung der bei experimenteller Porphyrie auftretenden Porphyrine kann wohl auf das in exzessiver Menge anfallende Porphobilinogen zurückgeführt werden. Neuerdings konnten bei Inkubation von Porphobilinogen mit Rattenleberhomogenat nicht weniger als 11 verschiedene Porphyrinfraktionen nachgewiesen werden (*S. Schwartz* u. *C. J. Watson* [25]). Nachdem bei experimenteller Porphyrie die neurologischen Symptome und morphologischen Nervenschäden nicht auftreten, handelt es sich hinsichtlich des Porphyrinstoffwechsels um eine toxische Pigmentstoffwechselstörung und nicht um das experimentelle Analogon der humanen akuten Porphyrie.

Dagegen bleibt die **Stoffwechselstörung bei humaner akuter Porphyrie** noch unklar. Sie ist biochemisch und klinisch von der experimentellen Porphyrie zu unterscheiden. Mit ihren abdominellen und insbesondere neurologischen Symptomen stellt sie im Anfall eine lebensbedrohliche Krankheit dar, im Intervall ist sie ebenfalls eine exkretorische Pigmentstoffwechsel-Anomalie. Da neben Porphobilinogen auch exzessive Mengen von δ-Aminolävulinsäure zur Ausscheidung gelangen, muß die Stoffwechselstörung innerhalb der Reaktionskette der Porphyrin-Biosynthese bereits vor dem Porphobilinogen liegen. Nachdem bei der humanen Porphyrie keine Verminderung der Leberkatalase bisher nachweisbar war (*G. J. Gray* [11], *R. Schmid* u. *S. Schwartz* [24]), muß wohl eher eine Mehrproduktion von δ-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen vorliegen. Die

Ursache des vermehrten „pool" für δ-Aminolävulinsäure kann noch nicht sicher angegeben werden. Die vermehrte Umwandlung von δ-Aminolävulinsäure in Porphobilinogen bei humaner akuter Porphyrie (*J. J. Scott* [26]), könnte auf eine adaptische Veränderung der δ-Aminolävulinsäure-Dehydrase zurückzuführen sein. Nachdem weder die Porphyrine noch Porphobilinogen und δ-Aminolävulinsäure für die toxischen Nervenschädigungen verantwortlich gemacht werden können, bleibt auch die Genese der neurologischen Symptome unklar. Ohne Zweifel steht sie aber mit der Stoffwechselstörung im akuten Anfall in kausalem Zusammenhang. Die Bildung und Anhäufung einer weiteren toxisch wirkenden Substanz im Rahmen dieser Stoffwechselstörung ist wahrscheinlich, nachdem im Nervensystem selbst eine Störung der Porphyrin-Biosynthese bisher nicht nachweisbar war.

Die humanen und experimentellen Porphyrinkrankheiten sind ein sehr geeignetes Modell für die Erforschung von Stoffwechselkrankheiten im weitesten Sinne. — Das Studium der humanen Porphyrinkrankheiten, speziell der humanen akuten Porphyrie, ließ interessante Zusammenhänge zwischen Gen, Enzym, Stoffwechsel, Symptom und Krankheit erkennen, während die Untersuchung der experimentellen Porphyrien wertvolle Einblicke in die Zusammenhänge zwischen Arzneimittel und Stoffwechsel ergeben hat.

Wenn man die Entwicklung der Kenntnisse über Porphyrinkrankheiten seit ihrer Entdeckung durch *Hans Günther* (12) bis zum heutigen Tage überblickt, so gilt gerade für dieses Gebiet der klinisch-naturwissenschaftlichen Zusammenarbeit der Ausspruch von *Sir Michael Foster:*

„Der Fortschritt der Wissenschaft ist wie der Anstieg in einer Wendeltreppe, von der aus der Beobachter dieselbe Landschaft übersieht, jedesmal jedoch von einem höheren Standpunkt aus."

Schrifttum: 1. Borst, M., Königsdorfer, jr. H.: Untersuchungen über Porphyrie mit besonderer Berücksichtigung der Porphyria congenita. S. Hirzel, Leipzig (1929). — 2. Cookson, G. H., Rimington, G., Kennard, O.: Nature, 171 (1953), S. 875. — 3. Dean, G., Barnes, H. D.: Brit. med. J. (1955), S. 89. — 4. Fischer, H.: Z. physiol. Chem. (1915), 95, S. 34; — (1915), 96, S. 148. — 5. Fischer, H.: Handb. biol. Arbeitsmethod., I/11, 2 (1926). — 6. Fischer, H.: Die Chemie des Pyrrols. Bd. II/1, Akad. Verlagsges., Leipzig (1937). — 7. Garrod, A. E.: Lancet, 2 (1908), S. 142. — 8. Garrod, A. E.: J. Physiol., 13 (1892), S. 598. — 9. Goldberg, A.: IV. Congr. Europ. Soc. Haemat., Amsterdam (1953). — 10. Granick, S.: Metabolism of heme and chlorophyll. In „Chemical pathways of metabolism". Academic Press, New York (1954). — 11. Gray, G. H.: Arch. Int. Med., 85 (1950), S. 459. — 12. Günther, H.: Sitzungber. Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilk., Bonn (1911). — 13. Günther, H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 105 (1912), S. 88. — 14. Günther, H.: Erg. Allg. Path., 20 (1922), S. 608. — 15. Hoppe-Seyler, F.: Med. chem. Untersuch., 4 (1871), S. 523. — 16. Mauzerhall, D., Granick, S.: J. biol. Chem., 219 (1956), S. 435. — 17. Neuberger, A., Scott, J. J.: Nature, 172 (1953), S. 1093. — 18. Rimington, G.: Brit. Med. J., 4986 (1956), S. 189. — 19. Rimington, G.: Persönl. Mitt. — 20. Sachs, P.: Klin. Wschr., 10 (1931), S. 1123. — 21. Schmid, R., Schwartz, S., Watson, G. J.: Arch. Int. Med., 93 (1954), S. 167. — 22. Schmid, R., Schwartz, S., Sundberg, R. D.: Blood, 10 (1955), S. 416. — 23. Schmid, R., Schwartz, S.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81 (1952), S. 685. — 24. Schmid, R., Schwartz, S.: In „Porphyrin biosynthesis and metabolism", I. & A. Churchill, London (1955). — 25. Schwartz, S., Watson, C. J.: Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 95 (1957), S. 216. — 26. Scott, J. J.: In „Porphyrin biosynthesis and metabolism", I. & A. Churchill, London (1955). — 27. Shemin, D.: Erg. Physiol., 49 (1957), S. 299. — 28. Stich, W.: In „Leberkrankheiten", Springer, Heidelberg (1957). — 29. Stich, W.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 1012. — 30. Stich, W.: Mod. Probl. Pädiat., 3 (1957), S. 139. — 31. Stich, W.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 386. — 32. Stich, W.: In „Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark". Schattauer Verlag, Stuttgart (1957). — 33. Stich, W.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., I. F. Bergmann, München (1954). — 34. Stich, W., Decker, P.: Naturwiss., 6 (1954), S. 161. — 35. Theorell, H., Beznak, M., Bonnichsen, R., Paul, K. G., Akeson, A.: Acta Chim. Scand., 5 (1951), S. 445. — 36. Waldenström, J.: Acta Med. Scand. Suppl., 82 (1937). — 37. Waldenström, J., Vahlquist, B.: Acta Med. Scand., 117 (1944), S. 1. — 38. Waldenström, J.: Amer. J. Med., 22 (1957), S. 758. — 39. Waldenström, J.: In „Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark", Schattauer Verlag, Stuttgart (1957). — 40. Watson, G. J., Schwartz, S.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 67 (1941), S. 393. — 41. Watson, G. J., Lowry, P. T., Schmid, R., Hawkinson, V., Schwartz, S.: Amer. Physicians, 64 (1951), S. 345. — 42. Watson, G. J.: Advances Int. Med., 6 (1954), S. 235. — 43. Weiß, M.: Dtsch. Arch. klin. Med., 149 (1925), S. 255. — 44. Westall, R. G.: Nature, 170 (1952), S. 614. — 45. Vannotti, A.: Schweiz. med. Wschr. (1949), S. 261. — 46. Vannotti, A.: Porphyrins. Hilger & Watts, London (1954). — 47. Zeligman, J., Baum, M.: Arch. Dermat. 58 (1948), S. 347.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Stich, München, I. Med. Univ.-Klin., Ziemssenstr. 1.

DK 616.633.979.733

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Nil nocere! Rückenmarks- und Kaudaläsionen als Therapieschäden nach paravertebralen Injektionen*)

von F. ERBSLÖH und A. PUZIK

Zusammenfassung: 1. An Hand von 6 Krankengeschichten und analoger Beobachtungen aus dem Schrifttum wird das Krankheitsbild der Myelomalazie nach paravertebralen Novocaininjektionen beschrieben.

2. Es handelt sich dabei klinisch um eine akute oder subakute, weitgehend irreversible Querschnittslähmung des Rückenmarks oder des Konus und der Kauda im Höhenbereich der paravertebral angesetzten Injektion. Sie entwickelt sich unter meist heftigen, anhaltenden und weit ausstrahlenden Kreuz- und Rückenschmerzen unmittelbar oder mit einem Intervall von Stunden bis Tagen aus einer ungewollten, durch die Injektion gesetzten Peridural- oder Spinalanästhesie.

3. Anamnestisch typisch ist außerdem ein blitzartig einschießender radikulärer oder radikulär-funikulärer Injektionsschmerz, der eine mechanische Irritation oder gar Verletzung des entsprechenden Hinterwurzelbereiches während der Injektion anzeigt.

4. Das Krankheitsbild stimmt klinisch und anatomisch bis in das Endstadium der Vernarbung des Rückenmarks, seiner Wurzeln und Hüllen, weitgehend überein mit dem bekannten Krankheitsbild der posttraumatischen Myelomalazie einerseits und mit den doch häufiger beschriebenen myelomalazischen Prozessen nach Lumbalanästhesie andererseits. Daraus und aus den erwähnten obligaten Initialsymptomen: Radikulärer bzw. radikulär-funikulärer Initialschmerz und Spinal- bzw. Periduralanästhesie, wird auf die entscheidende ursächliche Bedeutung einer unbeabsichtigten Fehlinjektion von Novocainlösung in das Foramen intervertebrale mit gleichzeitigem mechanischem Hinterwurzel-Rückenmarks-Trauma (Injektionstrauma) geschlossen.

5. Pathogenetisch bedeutsam ist weiterhin ein mitunter sehr schwerer Kollapszustand post injectionem und die durch die Fehlinjektion hervorgerufene akute Raumbeengung im Spinalkanal, der letztgenannte Faktor besonders bei bereits latent vorhandener Raumbeengung (Bandscheibenprolaps!).

6. Infolge intralumbaler Novocaininjektion entstehen viel häufiger leichtere, unmittelbar „toxische" Rückenmarks- und Kaudaschäden (sogenannte Randdegenerationen). Ganz selten beobachtet man auch einmal unspezifische Spätreaktionen nach Art einer chronisch-produktiven, adhäsiv-obliterierenden Arachnitis.

7. Demgegenüber führen die stets fehlerhaften, paravertebralen und gewollt oder ungewollt intraspinalen Novalgininjektionen — wie an Hand 3 weiterer Beobachtungen gezeigt wird — zwangsläufig zu akut-toxischen Wurzel-, Kauda- und Rückenmarksschäden bis hin zur schweren, chemotoxischen Myelomalazie.

*) Unserm verehrten Lehrer, Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel, in Dankbarkeit zum 60. Geburtstag.

8. Zur Vermeidung der geschilderten Schäden wird die Verwendung gepufferter, annähernd neutraler Novocainlösungen empfohlen. Ferner strenge Indikationsstellung. Frühzeichen einer Schädigung sind unter Zuziehung eines Neurologen sogleich diagnostisch und erforderlichenfalls dem Neurochirurgen zuzuführen.

Summary: 1. With reference to the case histories of 6 patients and to analogous observations in literature, the authors describe the clinical picture of myelomacia following paravertebral injections of novocaine.

2. It represents an acute or subacute far-reachingly irreversible transsection of the spinal cord or of the cone or cauda at the level of the paravertebrally inserted injection. A peridural or spinal anaesthesia develops under conditions of severe, lasting, and widely radiating pain in the back, either immediately or with an interval of hours or days after the unplanned paravertebral injection.

3. Typical for the history is also a sudden shooting radicular or radiculo-funicular injection pain indicating a mechanical irritation or impairment of the corresponding region of the posterior roots.

4. The disease, from the clinical and anatomical point of view, far reachingly conforms even as to the cicatrization of the spinal cord with its roots and envelopments, with the well-know clinical picture of posttraumatic myelomalacia and with the even more frequently described myelomalacic processes after lumbar anaesthesia. For this reason and because of the mentioned initial symptoms of spinal and peridural anaesthesia, the authors refers to the decisive causal significance of an unplanned faulty injection of novocaine solution into the foramen intervertebrale with simultaneous mechanical trauma of posterior roots of the spinal cord.

5. From the pathogenetic point of view the following are of importance: A sometimes very severe state of collapse after injection and an acute state of diminished space in the vertebral canal due to the faulty injection, the latter factor is especially important in cases of previously existing latent states of diminished space (slipped disc!).

6. More frequent occurrences due to intralumbar injection of novocaine are: Slight, immediately toxic impairments of the spinal cord and of the cauda equina (so-called marginal degenerations). Very seldom observed are: Inspecific retarded reactions with the characteristics of a chronic-productive adhesive-obliterating arachnitis.

7. In contrast herewith the faulty para-vertebral and wanted or unwanted intraspinal injections of novalgin — as show on the basis of 3 further observations — necessarily lead to acute toxic impairments of the radix, cauda equina, and the spinal cord, resulting finally in severe chemotoxic myelomalacia.

8. In order to avoid these impairments the authors suggest the administration of 0.5—1% solution of novocaine with a pH of 6.5—7.5 and a strict indication. Patients with early symptoms of such an impairment should be treated in cooperation with a neurologist and, if necessary, referred immediately to a surgeon.

Résumé: 1. A l'aide de 6 observations cliniques et d'observations analogiques empruntées à la littérature spécialisée, les auteurs décrivent l'aspect clinique de la myelomalacie après injection de novocaïne paravertébral.

2. Du point de vue clinique il s'agit d'une paralysie aigue ou subaigue, dans une large mesure irréversible, du diamètre transversal de la moelle ou de la cauda et du conus à la hauteur de l'injection paravertébrale. Elle se développe immédiatement ou avec un intervalle de plusieurs heures ou de plusieurs jours à partir d'une anesthésie péridurale ou spinal involontaire, provoquée par l'injection et en s'accompagnant le plus souvent de violentes douleurs lombaires persistantes et irradiantes.

3. Ce qui est caractéristique de l'anamnèse, c'est, en outre, une douleur d'injection radiculaire-fulgurante ou radiculaire-funiculaire indiquant une irritation mécanique ou même une lésion de la région radiculaire postérieure correspondante au cours de l'injection.

4. Du point de vue clinique et anatomique jusqu'au stade final de cicatrisation de la moelle épinière, de ses racines et de ses gaînes, l'aspect clinique de la maladie correspond dans une large mesure avec l'aspect clinique connu de la myelomalacie posttraumatique d'une part, et d'autre part avec le prosessus myelomalacique, à la suite d'anesthésie lombaire, lequel a été fréquemment décrit. De cela, des symptômes initiaux obligatoires mentionnés et de l'anesthésie spinale ou péridurale ou en conclut à la signification étiologique décisive d'une injection manquée de solution de novocaïne dans le trou de conjugaison avec traumatisme mécanique simultané de la racine postérieure de la moelle épinière (traumatisme d'injection).

5. Du point de vue pathogénique ce qui est important, c'est un état de collapsus parfois très grave consécutif à l'injection ainsi que le rétrécissement aigu de l'espace dans le canal spinal provoqué par l'injection manquée. Ce dernier facteur étant surtout important dans le cas de rétrécissement de l'espace déjà latent (hermie discale).

6. A la suite d'injection de novocaïne intralombaire, il se produit beaucoup plus fréquemment des lésions caudales et médulaires moins graves et immédiatement « toxiques ». On observe également très rarement des réactions tardives non spécifiques sous forme d'une arachnoïdite chronique-productive et adhésive-oblitérante.

7. Par contre les injections de novocaïne paravertébrales toujours defectueuses et, voulùe ou non, intraspinales, entrainent nécessairement — comme on le montre à l'aide de 3 autres observations — des lésions toxiques aigues radiculaires, caudales et médulaires, pouvant aller jusqu'à une myelomalacie chimiotoxique grave.

8. Pour éviter les lésions décrites il est recommander d'utiliser une solution de novocaïne à 0,5% ou à 1% de PH 6,5—7,5. De plus indication sévère: Il faut observer les signes précoces d'une lésion et faire appel à un neurologue. Si nécessaire il faut conduire le malade chez le chirurgien.

A. Einleitung

Die Neuralpathologie hat ihre Grenzpfähle seit den großen Referaten von *O. Gagel* u. *G. Bodechtel* auf dem Internistenkongreß 1948 weit zurückstecken müssen. Die Neuraltherapie aber hat sich im Gegensatz dazu in den letzten 10 Jahren eher noch ausgeweitet. Die Liste der Krankheiten, die angeblich mit Erfolg durch eine Injektionsbehandlung mit Lokalanästhetika behandelt werden können, umfaßt neben den rein funktionellen, neurotischen Störungen das Gesamtgebiet der inneren Medizin, der Organneurologie und ein Großteil der chirurgischen, orthopädischen und gynäkologischen Krankheitsbilder *(Siegen, Huneke, Schmitt u. a.)*. Das ist unter dem Gesichtspunkt des „Nil nocere!" als Grundsatz ärztlicher Therapie bedenklich. Denn schon die einfache lokale Anwendung der Novocainabkömmlinge zur Quaddelung, „Oberflächentherapie" oder temporären Fokusausschaltung, und ebenso die intravenöse Novocainbehandlung bei vasomotorischen und trophischen Störungen sowie bei akuten und chronischen Schmerzzuständen birgt — je länger je mehr — die Gefahr schwerer allergischer Lokal- und Allgemeinreaktionen in sich *(Cremerius* u. *Curschmann, Hansen, Ott* u. *Netolitzky, Bennhold, Ley* u. a.). Doch allergische Reaktionen als Therapieschäden *(F. Hoff)* kann man durch Testung oft vermeiden und durch Antihistaminika bekämpfen. Die Gefahr von Therapiefehlern ergibt sich hier erst mittelbar, wenn man nämlich reflektorisch zum Novocain oder seinen Derivaten greift, ehe eine fundierte Diagnose gestellt ist — ja ohne gründliche körperliche Untersuchung —, und auf diese Weise eine kunstgerechte Behandlung versäumt wird.

Viel größer und unmittelbarer ist die Gefahr von Therapieschäden und Therapiefehlern bei Injektionen, die mit dem Ziel der Ausschaltung von peripheren, spinalen oder vegetativen Leitungsbahnen oder Ganglien vorgenommen werden, also bei den neural-therapeutischen Eingriffen im engeren Sinne. Und zwar ist der Eingriff um so gefahrvoller, je näher er an der Wirbelsäule erfolgt *(Zwicker)*. Die tragischen Komplikationen nach Peridural- und Lumbalanästhesie und ebenso nach paravertebralen Injektionen (Grenzstrangblokkade, Splanchnikusanästhesien nach *Kappis*, Infiltrationen der Wurzelnerven) mit Novocain, seinen Abkömmlingen und Mischpräparaten haben schon die Altmeister der Leitungsanästhesie, die Wiener Chirurgen *Braun* u. *Mandl*, zu dem warnenden Ausdruck veranlaßt: „Weg von der Wirbelsäule!"

Die schnelle Hand, ja oft die Leichtfertigkeit, mit der in Klinik und Praxis Novocain und andere Arzneimittel in die Nähe der Wirbelsäule injiziert werden, beweist, daß trotz der ernsten Warnungen sich viele Ärzte und Autoren der Gefahren solcher Eingriffe nicht bewußt sind. Kollapszustände, so bedrohlich sie sein können, und auch die Schocktodesfälle nach paravertebralen Injektionen *(Bodechtel, Gros, Bourner)* sollen hier nicht im einzelnen erörtert werden. Wir wollen hier im Anschluß an die Mitteilungen von *White* (1944), *Bronisch, Goetze* u. a., sowie von *Becker* (1954) aus unserer Klinik (3 Fälle), vielmehr über eine Serie weiterer, höchst tragischer Beobachtungen berichten und diskutieren, bei denen es infolge paravertebral angesetzter Injektionen zu bleibenden Rückenmarksquerschnitts- oder Kaudalähmungen gekommen ist. Anlaß zu den paravertebralen Injektionen gab dabei entweder ein internes Krankheitsbild (Fall 1—3) oder ein neuralgischer Schmerzzustand (Fall 4—6 und Teil D, 7—9).

B. Kasuistik

Fall 1: Die damals 22j., grazile Helga W., erkrankte am 15. 4. 1948 an Appetitlosigkeit, Schlappheit und Gereiztheit, hatte leichte Durchfälle mit 3—4 Entleerungen am Tage und legte sich am 19. 4. wegen stärkerer Schmerzen im rechten Oberbauch, Brechreiz und Temperaturen daheim zu Bett. Da sich die Beschwerden verschlimmerten, erfolgte am 21. 4. 1948 die stationäre Einweisung in eine chirurgische Krankenhausabteilung. Dort wurde wegen einer vergrößerten Leber mit geringem Druckschmerz in der Gallenblasengegend ohne Abwehrspannung und einer Temperaturerhöhung auf 38 Grad eine abklingende Gallenkolik bei Gallenblasenentzündung vermutet. In den folgenden Tagen traten Gelbsucht und Zeichen der Leberparenchymschädigung auf (Takata, modifiziert von Manke-Sommer: Grenzkonzentration von 40 mg%; am 11. 5. Bilirubin im Serum indir. 7,08 mg%). Wegen der Zunahme der Gelbsucht wurde am 14. 5. eine „Durchspritzung des Nervus splanchnicus" mit 30 ccm der 0,5%igen Novocainlösung geplant und eine entsprechende Injektion unter „Eingehen zwischen D-10 und D-11 auf die vordere Wirbelkante" von einem Assistenten vorgenommen. Es wurde in linker Seitenlage rechts injiziert. Schon während der Injektion bemerkte Fräulein W. angeblich einen heftigen einschießenden Schmerz, der bis in den linken Fuß ausstrahlte. Danach stellte sich eine Gefühllosigkeit der unteren Körperhälfte ein, die etwa 4—5 Stunden anhielt. Dabei seien Stuhlgang und Wasserlassen nicht gestört gewesen. Es blieb aber rechts von der Wirbelsäule eine Schmerzhaftigkeit zurück. Nach einer vorübergehenden Besserung verschlechterte sich Ikterus und Allgemeinzustand in den folgenden Tagen erheblich. Eine Duodenalsonde ergab keinen Gallensaft. Man dachte nunmehr an einen Verschlußikterus und ventilierte eine Operation. Nach Ablehnung durch die Eltern von Frl. W. wurde konservativ mit Wärme, Diät, Traubenzuckerinjektionen und Cebiongaben weiterbehandelt. Am 28. 5. wurde eine 2. Novocaininjektion mit dem Ziel einer Splanchnikusblockade am gleichen Ort (D-10/11) und mit gleicher Technik wie beim erstenmal vorgenommen. Die Patientin spürte wieder unter der Injektion einen elektrisierenden Schmerz bis hinein in das linke Bein mit nachfolgender Paraparese und Anästhesie vom Bauch abwärts. Gleichzeitig kam es zu einem Kreislaufkollaps und zum Erbrechen. Als sich Lähmung und Gefühllosigkeit nach 4—5 Stunden wieder zurückbildeten, traten sehr heftige Schmerzen an der Einstichstelle neben dem Rückgrat auf, die von dort gürtelförmig in den Leib ausstrahlten. Am nächsten Tag seien die Schmerzen vom Rücken bis in die Beine heruntergezogen und seien unerträglich stark geworden. Dabei Tachykardie um 120. Am 2. Tag nach der Novocaininjektion stellte sich eine Retentio urinae ein. Die Kreuz- und Rückenschmerzen hatten sich so verstärkt, daß Alkaloide gegeben werden mußten. Da eine Stuhl- und Windeverhaltung bestand, wurde ein Einlauf gemacht, bei dem nur blutiges Wasser zurückfloß; außerdem kam es zu Nasen- und Zahnfleischblutungen.

Am Morgen des 31. 5. erwachte Frl. W. mit dem schweren Zustandsbild einer Querschnittslähmung. Die Urin- und Stuhlverhaltung bestand weiter, eine Lumbalpunktion mißlang. Frl. W. bemerkte am gleichen Tage Doppeltsehen, der hinzugezogene Fachneurologe registrierte die Zeichen einer totalen, schlaffen Querschnittslähmung ab D-12. Am 1. 6. wurde ein ausgeprägter Meningismus festgestellt, am 7. 6. die rechtsseitige Abduzensparese bestätigt. Die Sensibilitätsstörung stieg in den folgenden Tagen noch bis etwa D-10 an, allerdings waren nur die sakralen Segmente völlig gefühllos.

In der ersten Woche des Juni war inzwischen die Gelbsucht weiter abgeklungen. Am 15. 6. waren Gallenfarbstoffe im Harn negativ, die Bilirubinwerte im Serum zur Norm zurückgekehrt.

Eine Liquoruntersuchung fand erst am 23. 6. statt, dabei wurden 4/3 Zellen, Opaleszenz beim Pandy und negative Nonnereaktion sowie eine normale Mastixreaktion gefunden (also keine sicher krankhaften Veränderungen). Am Augenhintergrund waren aber die Papillen, rechts mehr als links, noch verwaschen (Papillenödem), es fand sich beiderseits eine mäßige Stauung der Gefäße ohne Blutungen.

In den folgenden Monaten wurde die Lähmung der Beine allmählich spastisch bis zur Entwicklung von Beugekontrakturen. Im April 1949 wurde Fr. W. in die Tübinger Medizinische Universitätsklinik (Prof. *Bennhold*)*) eingeliefert. Es bestand jetzt eine Querschnittslähmung von D-11 abwärts. An beiden Gesäßbacken fanden sich große Dekubiti, in kleinerem Ausmaß auch an beiden Wadenbeinen und am linken äußeren Fußrand. Die Patientin fieberte infolge einer schweren rezidivierenden aufsteigenden Zystopyelitis. Dekubitalgeschwüre und Zystopyelitis hatten zu einer hochgradigen Anämie (Hb. 41% bei 2,9 Mill. Ery) geführt. Durch Sulfonamide, Antibiotika und Bluttransfusionen gelang es, den Allgemeinzustand und das Blutbild wesentlich zu bessern. Die maximalen Beugekontrakturen mit schweren trophischen Störungen verursachten Frl. W. allerdings noch stärkste Beschwerden. Auch die Blasen- Mastdarmlähmung mit Inkontinenz blieb bestehen.

Erst 1 Jahr später konnte auf einer neurochirurgischen Abteilung in Lokalanästhesie eine explorative Freilegung des geschädigten Rückenmarks und der Kauda vorgenommen werden. Dabei zeigte die harte Rückenmarkshaut unter den Dornfortsätzen des 12. Brust- und 1. Lendenwirbels eine mäßig derbe Verdickung und das epidurale Fettgewebe eine ungewöhnlich starke Vaskularisation. Nach der Eröffnung der Dura fanden sich hier derbe, blutreiche, flächenhafte Verwachsungen zwischen Dura, weichen Häuten und den untersten Abschnitten des Rückenmarks sowie der Kauda und des Konus. Die Darstellung der Kauda war daher außerordentlich mühevoll. Es gelang aber nach distal fortschreitend eine übersichtliche Präparation der Kaudawurzeln, von denen die sensiblen Wurzeln von L-1 bis S-3 reseziert wurden. Die Beugekontrakturen besserten sich durch diese Palliativmaßnahmen etwas, doch blieben die spastische Paraparese mit Teilkontrakturen und trophischen Störungen an den Beinen sowie die Blasen-Mastdarm-Lähmung bis heute bestehen.

Epikritische Besprechung: Bei Frl. W. sollte eine etwas atypische Hepatitis durch Splanchnikusanästhesie neuraltherapeutisch beeinflußt werden *(Dick, Eucker, Hänel* u. a.). Die erste Novocaininjektion war angeblich sehr schmerzhaft gewesen und hatte eine vorübergehende Spinalanästhesie mit leichten Kollapserscheinungen zur Folge.

Nach der zweiten, paravertebral in Höhe von D-10/D-11 angesetzten Injektion von 30 ccm der 0,5%igen Novocainlösung entwickelte sich mit einer Latenzzeit von 2 Tagen eine Querschnittslähmung infolge Myelomalazie des unteren Brust- und Lendenmarkes. Aus der typischen Krankengeschichte, die wir zum besseren pathogenetischen Verständnis dieser schwerwiegenden Komplikation ausführlicher dargestellt haben, lassen sich folgende, für die Entstehung wichtigen Momente ablesen:

1. Mechanische Irritation oder Verletzung der entsprechenden hinteren Wurzel (D-11) unter der Injektion mit der Folge eines heftig einschließenden, in das kontralaterale Bein ausstrahlenden Injektionsschmerzes (Initialschmerz durch Zug an der Hinterwurzel rechts, der sich via Hinterhorn unmittelbar dem homolateralen Tractus spino-thalamicus, der Schmerzbahn aus dem kontralateralen Bein, mitteilt = funikuläre Schmerzausstrahlung in das linke Bein).

2. Versehentliche Einspritzung von Novocainlösung durch das Foramen intervertebrale in den Wirbelkanal mit dem Effekt einer Spinalanästhesie.

3. Anhaltender Kollapszustand post injectionem, der noch am folgenden Tage bestand und durch das wiederholte Erbrechen, Morphingaben und eine schließlich auftretende Darmatonie unterhalten worden sein dürfte. Dabei von vorneherein schlechter Allgemeinzustand.

4. Der Myelomalazie vorausgehende und sie begleitende,

*) s. die Veröffentlichung von H. Ott u. Hj. Netolitzky (1954) aus dieser Klinik.

äußerst heftige, anhaltende Rückenkreuzschmerzen mit Schmerzausstrahlung in beide Beine als typischer Ausdruck einer schweren Raumbeengung im Spinalkanal, die sich auch intrakraniell auswirkte (Papillenödem mit Venenstauung).

Als irreversibler Schaden geblieben ist der Patientin ein nahezu vollständiges Querschnittssyndrom bei Vernarbung der ausgedehnten Erweichungen unter Verwachsungen und Verschwielungen zwischen Rückenmark, Kaudawurzeln und Rückenmarkshäuten. Daß es sich bei diesem Zustandsbild nach Myelomalazie um die Folge der paravertebral angesetzten Novocaininjektion und damit um einen äußerst schweren Therapieschaden handelt, wurde von keinem der inzwischen befragten Obergutachter *(Bennhold, Bodechtel, Tönnis)* bezweifelt. Die weitere Frage aber, ob auch ein Therapiefehler vorliegt — erst damit ist eine Entschädigungspflicht der Haftpflichtversicherung der behandelnden Ärzte gegeben —, muß noch höchstrichterlich entschieden werden.

Fall 2: 1953 begutachteten wir einen 47j. Mann, bei dem eine lumbo-sakrale Querschnittlähmung im Anschluß an eine paravertebrale Symprocain-Blockade des lumbalen Grenzstranges aufgetreten war, die zur Besserung von Durchblutungsstörungen an den Beinen angesetzt worden war. Hier kam es unter der Injektion zu einem radikulären, in das Segment L-2 einstrahlenden Schmerz, der von einem Taubheitsgefühl gefolgt war, das sich nach Art einer Reithose vom Gesäß aus auf beide Beine ausdehnte und unmittelbar in eine schlaffe Lähmung beider Beine überging. Aus diesem Zustandsbild entwickelte sich dann als bleibender Therapieschaden ein Kauda-Konus-Sydrom mit entsprechenden Paresen und Atrophien der Oberschenkelbeuger, Unterschenkel- und Fußmuskulatur, sowie Sensibilitätsstörungen und Blasen-Mastdarmlähmung.

Dieses Beispiel erinnert an zwei der von *Becker* aus unserer Klinik mitgeteilten Fälle und demonstriert die Möglichkeit, daß sich auch ohne Intervall aus der durch „seitliche Spinalpunktion" *(Mandl)* und -injektion hervorgerufenen Lumbalanästhesie die Konus-Myelomalazie mit Schädigung der Kauda entwickeln kann.

Fall 3: Ein 53j. Mann wird uns 1956 vom Landessozialgericht zur Begutachtung überwiesen. Wegen eines alten Ulkusleidens war er 1945 laparotomiert und 1948 relaparotomiert worden. 1951 Operation nach Billroth II. 1/2 Jahr später wurde wegen Subileus eine erneute Bauchoperation vorgenommen und zwar in Lumbalanästhesie. Im Dezember 1951 gaben Schmerzen in der Gallenblasengegend Anlaß zu einer paravertebralen Novocaininjektion rechts in Höhe von etwa D-8/D-9. Während der Injektion trat ein heftiger Schmerz im Gesäß beiderseits auf, einige Stunden später konnte der Patient nicht mehr gehen, weil das rechte Bein seinem Willen nicht mehr gehorchte. Im Gesäß- und Reithosenbereich stellte sich Gefühllosigkeit ein, es kam zu akuter Harn- und Stuhlverhaltung. Während der folgenden 3 Wochen war ein Dauerkatheder notwendig. Da die Stuhlentleerung spontan nicht in Gang kam, wurde eine Novocaininfiltration (!) im Bereiche des Steißbeines ohne jede weitere Komplikation durchgeführt. Der Pat. leidet auch heute noch an einer hartnäckigen Obstipation, an Miktionsbeschwerden mit Restharn (300 ccm) und gibt an, seit diesem Eingriff keine Erektion mehr zu haben. Die neurologische Untersuchung ergab eine Sphinkterschwäche, Reithosenanästhesie, Hypästhesie und Hyperalgesie von D-12 abwärts, motorische Schwäche im rechten Bein sowie eine Muskelatrophie mit quantitativer Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit der Glutäusgruppe rechts.

Auch hier handelt es sich um ein Epikonus-Kauda-Syndrom mit Betonung der motorischen Ausfälle am rechten Bein als ein bleibender Therapieschaden nach versehentlicher, mit typischem, zunächst einseitigem, radikulär-funikulärem Initialschmerz und mit Periduralanästhesie einhergehender, seitlicher Novocaininjektion in den Wirbelkanal. Auch in diesem 3. Fall erfolgte der neuraltherapeutische Eingriff aus interner Indikation. Es bestand keine Erkrankung der Wirbelsäule oder des Nervensystems.

Fall 4*): Ein 41j. Schreinermeister wurde nach vergeblicher antirheumatischer Therapie wegen ziehender Schulter-Arm-Schmerzen schließlich mit paravertebralen Novocaininjektionen im Bereich der unteren Halswirbelsäule behandelt. Retrospektiv wurde das vorübergehende Schmerzsyndrom auf eine sogenannte Halsrippe bezogen.

Bei der ersten Injektion am 28. 3. 1957 habe er beim Anstich sofort ein Zucken und einen elektrisierenden Schmerz empfunden, der bis in den kleinen Finger ausstrahlte (radikulärer Schmerz durch Reizung der 8. Zervikalwurzel). Bei der 2. Injektion wurde die Nadel unter Vorspritzen der Anästhesielösung in die Tiefe geschoben, als er plötzlich wegen eines elektrisierenden Schmerzes im ganzen linken Arm aufgeschrien habe. „Der Arm habe noch einmal hochgezuckt und sei dann schlaff heruntergefallen", die Finger konnten noch etwas bewegt werden. Kurze Bewußtlosigkeit, anschließend Erbrechen, Atemnot, Kollaps, Erstickungsgefühl. In den nächsten Tagen klagte er über Mißempfindungen und Hyperalgesie in der ganzen rechten Körperhälfte, die sich innerhalb der nächsten Monate weitgehend verloren.

Als Therapieschaden verblieb hier eine Parese der Schultergürtelmuskulatur mit nukleären Muskelatrophien, ein Sudeck-Syndrom im Bereiche des linken Schultergelenkes mit dessen Teilversteifung und Sensibilitätsstörungen etwa den Segmenten C-5—C-7 entsprechend. Über 1 Jahr nachher wurden noch einschießende kausalgiforme Schmerzzustände in den beiden äußeren Fingern der linken Hand geklagt. Die nukleären Atrophien blieben infolge einer herdförmigen Rückenmarksschädigung im Vorderhorn als Dauerschaden bestehen, alle spinalen Strangsymptome bildeten sich dagegen fast völlig zurück. Bemerkenswert ist in diesem Falle auch die „spinal ausgelöste" Bewußtlosigkeit, die wir ja auch von stumpfen Rückenmarkstraumen her kennen *(Förster)*.

Hier ist es unter der Injektion offenbar nicht nur zu einem mechanischen Hinterwurzel-Rückenmarks-Trauma — wie bei der ersten Injektion —, sondern zu einer unmittelbaren Verletzung des Rückenmarks mit der Nadelspitze und durch die injizierte Flüssigkeit gekommen. Nach versehentlich intraspinaler Novocaininjektion beim Versuch einer Stellatumanästhesie hat *Winterstein* übrigens schon 1922 einen weitgehend übereinstimmenden Therapieschaden — Monoparese des linken Armes — beschrieben. Der lokale Rückenmarksschaden war auch hier durch eine vorübergehende Querschnittssymptomatik kompliziert.

Fall 5: Eine 46j. Hausfrau stand bereits 5 Jahre lang in konservativer orthopädischer Behandlung wegen rezidivierender Kreuzschmerzen, als man 1957 in Lumbalanästhesie einen Uterus myomatosus total exstirpierte. Am 1. 7. 1958 traten plötzlich wieder heftige Schmerzen im Kreuz auf, die in den Steiß, beide Leisten und den linken Oberschenkel ausstrahlten und der üblichen physikalischen und medikamentösen Therapie trotzten. Neurologisch war außer einen abgeschwächten ASR kein pathologischer Befund zu erheben. Daraufhin wurde am 28. 8. eine paravertebrale Novocaininjektion an der oberen Lendenwirbelsäule mit dem Ziel einer Infiltration der besonders schmerzhaften 3. Lendenwurzel vorgenommen. Bei der Injektion wurde ein blitzartiger, elektrisierender Schmerz im ganzen linken Bein verspürt, danach flüchtiges Taubheitsgefühl am linken Bein mit Schwäche (1/2 Stunde), aber Schmerzfreiheit für mehrere Tage. Am 3. 9. 1959 erfolgte die zweite paravertebrale Injektion in gleicher Höhe. Diesmal schoß der blitzartige Schmerz unter der Injektion aber in beide Beine ein und es folgte eine Anästhesie und Lähmung von L-3 abwärts. Die Sensibilitätsstörung hellte sich in der folgenden Nacht bis auf eine Reithosenanästhesie auf, eine motorische Schwäche im Beckengürtel und beiden Oberschenkeln (rechts mehr als links) und eine komplette Blasen-Mastdarm-Lähmung sowie Kreuzschmerzen blieben aber bestehen. Der hinzugezogene Neurologe nahm eine versehentlich intraspinale Injektion mit Lumbalanästhesie und nachfolgender Kauda-Konus-Schädigung als wahrscheinlich an, dachte aber auch an einen von links nach medial in den Spinalkanal hervorgetretenen Bandscheibenprolaps und veranlaßte deshalb eine Verlegung in eine neurochirurgische Abteilung. Die Gasmyelographie ergab Mitte September — bei normalen Liquorbefunden — tatsächlich eine starke Einengung des Spinalkanals durch eine dorsale, mehr von rechts herkommende Bandscheibenvorwölbung. Bei der Operation am 23. 9. konnte durch ein kleines Fenster zwischen dem 4. und dem 5. Lendenwirbelkörper ein fast „daumenendgliedgroßer", weit nach median gelegener Prolaps dargestellt und entfernt werden, „der sowohl die abgehende Wurzel als auch den ganzen Duralsack nach hinten abgedrängt hatte". Der Duralsack wurde nicht eröffnet. Zur Nachbehandlung wurde die Patientin in unsere Klinik verlegt. Die Operation hatte das nach der 2. Injektion aufgetretene Kauda-Konus-Syndrom nicht bessern können. Erst im Laufe von Wochen nahm die zunächst hochgradige myatrophische Glutaeusschwäche und Beuger-

*) Wir danken Prof. Dr. Janzen, Direktor der Neurologischen Univ.-Klinik Hamburg, für die freundliche Überlassung der Unterlagen über seinen Patienten aus den Städt. Krankenanstalten Dortmund.

schwäche der Oberschenkel allmählich ab und die Geh- und Stehfähigkeit entsprechend zu. Ein erheblicher motorischer Defekt und eine Reithosenanästhesie mit völliger Gefühllosigkeit der Perineal- und Genitalgegend sowie der Analschleimhaut, mit fehlendem Sphinktertonus und vollständiger atonischer Parese der Blasenmuskulatur blieb als Dauerschaden zurück.

Im Gegensatz zu den Fällen 1—4 bestand in diesem Fall bereits eine erhebliche Einengung des Wirbelkanals durch einen massiven Bandscheibenprolaps L-4—L-5, als die paravertebrale Novocaininjektion ausgeführt wurde. Zu einem Kollaps kam es bei der kräftigen, sonst gesunden Patientin nicht, wohl aber findet sich in der Vorgeschichte des Therapieschadens nach paravertebral angesetzter Novocaininjektion wieder der radikulär-funikuläre Injektionsschmerz, und die ungewollte Lumbalanästhesie bis hinauf in das Segment der Injektion.

Fall 6: Der bei der Begutachtung (Doz. Dr. *Schrader*) im November 1958 50j. Kapitän hatte seit 25 Jahren gelegentliche linksseitige Ischialgien. Dabei gingen die Rezidive 1938 und 1939 mit so heftigen, in das linke Bein einstrahlenden Spontanschmerzen einher, daß er 14 Tage Bettruhe gehalten habe. Den ganzen Krieg über war er trotz schwerer körperlicher Belastungen bei den Pionieren beschwerdefrei, erst 1949 kam es in wenigen Tagen zu einem äußerst schmerzhaften Ischiasrezidiv, das zunächst mit Impletolspritzen in das linke Gesäß etwas gebessert wurde. Am 27. Juni 1949 wurde dann chirurgischerseits eine paravertebrale Injektion von 100 ccm $^1/_4$%iger Novocainlösung in Seitenlage mit etwas angezogenen Knien durchgeführt. Während der Injektion habe er, soweit er sich noch erinnern könne, keine besonderen Schmerzempfindungen oder Nebenerscheinungen bemerkt. Nach 5 Minuten wurde er aufgefordert, sich zu erheben und nach Hause zu gehen. Die Beine hätten ihm aber den Dienst versagt, außerdem sei er bis in Brusthöhe gefühllos gewesen. Durch den behandelnden Arzt beruhigt, wurde er nun von einem Krankenpfleger nach Hause gebracht und in sein Bett gehoben. Etwa 2 Stunden nach dem Eingriff stellten sich aber „rasende Rückenschmerzen" ein, die in beide Beine ausstrahlten. Im Laufe des Tages sei im Bett ein schwerer Kollapszustand mit Schweißausbruch, Herzjagen, Schwindel und Erbrechen, Beklemmungsgefühl auf der Brust und starken Atembeschwerden aufgetreten. Etwas später bemerkte der Pat. eine Harnverhaltung und „Darmlähmung", die sich in den nächsten Tagen allmählich soweit besserte, daß er mit heftigem Pressen etwas Stuhl und Urin entleeren konnte. Die Kollapsneigung und das allgemeine Krankheitsgefühl besserten sich erst nach mehreren Tagen. Die Lähmungen der Beine, die Empfindungsstörungen und die reißenden Rückenschmerzen hätten jedoch unverändert weiter fortbestanden. Nach symptomatischer Behandlung durch den Chirurgen habe sein zwischenzeitlich erkrankter Hausarzt am 10. 8. einen Neurochirurgen zugezogen, der an eine Kauda-Konus-Schädigung bei einer Rückenmarksgeschwulst dachte und die Einweisung in eine Neurochirurgische Abteilung veranlaßte. Er wurde Mitte September operiert und 6 Wochen später noch einmal. Man fand offenbar äußerst starke Verwachsungen im Kaudabereich und dachte an einen diffus wachsenden Tumor. Histologisch konnte die Diagnose aber nicht völlig gesichert werden, auch Narbengewebe wurde für möglich gehalten. Später wurde im Hinblick auf Anamnese und Befunde auch ein Bandscheibenschaden zwischen L-2/L-3 oder L-3/L-4 diskutiert. Als volle Erklärung für die akute, nach der Injektion aufgetretene Querschnittslähmung, die sich bis in das mittlere Brustmark hinauf erstreckte und sich ganz allmählich bis auf den heutigen Stand zurückbildete, kann die Annahme eines Kaudatumors oder eines lumbalen Bandscheibenvorfalles jedoch nicht befriedigen. Wir nahmen daher in Übereinstimmung mit einem Teil der Gutachter eine versehentliche Injektion der großen Flüssigkeitsmenge in den Wirbelkanal und zwar überwiegend in den Periduralraum an, mit der Folge einer bis zum Thorakalmark aufsteigenden Anästhesie und einer unter anhaltenden Schmerzen und Kollapserscheinungen auftretenden Querschnittslähmung. Diese ist — offenbar wie im Falle 1 — unter groben Verwachsungen im Wirbelkanal abgeheilt. Von diesem Therapieschaden blieb ihm, wie unsere Untersuchung 9 Jahre nach dem schwerwiegenden Ereignis zeigte, eine partielle Querschnittslähmung zurück mit hochgradiger, distal und linksbetonter, teils myatrophischer Paraparese der Beine bei relativ gut erhaltener Kraft der Beckengürtelmuskulatur, Hypalgesie von L-7 abwärts, Blasen-Mastdarmschwäche und Impotenz. Ein möglicher Bandscheibenschaden oder ein diffuses Spongioblastom (Prozeßstillstand bzw. Rückbildung über 10 Jahre?) mag wie im vorherigen Falle (5) als raumfordernder Prozeß die Entwicklung dieses schweren Therapieschadens begünstigt haben. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verff.: Priv.-Doz. Dr. med. F. Erbslöh und Dr. A. Puzik, München, 2. Med. Univ.-Klinik, Ziemssenstr.

DK 616.832 - 009.11 - 02 : 615.417.2

FRAGEKASTEN

Frage 55: Wenn bei einem Kleinkind die erste Pockenimpfung keinen Erfolg hat, nach welcher Zeit soll man die Impfung wiederholen? Gibt es in solchen Fällen eine Minimalfrist?

Antwort: Wenn sich am Nachschautag herausstellt, daß eine **Pockenschutzerstimpfung erfolglos** verlaufen ist, sollte sie nach Möglichkeit sofort wiederholt werden. Der Impfarzt muß ängstliche Angehörige darüber aufklären, daß dieses Vorgehen ungefährlich ist und daß eine Verschiebung der Nachimpfung eher Nachteile (Überalterung und dadurch Möglichkeit neuraler Komplikationen) mit sich bringt.

Sollte die erste Impfung nur scheinbar erfolglos gewesen sein („schlafende Keime" *v. Pirquet*), so ist nach unserer Erfahrung die Reaktion auf die zweite Impfung sogar besonders mild. Sind jedoch mehrere Impfversuche ohne Erfolg gewesen, so empfiehlt es sich, bis zur nächsten Impfung mindestens 6 Monate Zwischenraum einzuschalten, damit der Spiegel eventueller diaplazentar oder durch die scheinbar erfolglosen Impfungen aktiv erworbener Vakzineantikörper absinkt und somit die Möglichkeit für einen sichtbaren Impferfolg freigibt.

Dr. med. *W. Ehrengut*, Bayerische Landesimpfanstalt München 9, Am Neudeck 1

Frage 56: 1. *Hasegawa* empfiehlt in der „Therapiewoche", 8 (1958), S. 372 zur Therapie von Gleichgewichtsstörungen und angioneurotischen Krankheiten die intravenöse Injektion von 50—100 ccm einer 7prozentigen Natriumkarbonatlösung. Wurden bereits anderswo Erfahrungen mit dieser Therapie veröffentlicht?

2. Die Sterilisation einer Natr.-bicarbon.-Lösung ist bekanntlich unmöglich. — Wie steht es mit Natr. carbon., das *Hasegawa* verwendet? Sind Ampullen mit keim- und pyrogenfreiem Salz erhältlich bzw. wie wäre die Injektionslösung lege artis herzustellen?

Antwort: 1. Die Erfahrungen mit dieser Therapie wurden in folgenden Zeitschriften veröffentlicht: *Hasegawa:* Arch. HNO-Heilk. 166 (1955), *Hasegawa:* Berl. Med. 9 (1958), H. 19, *Furstner:* Ann. d'Oto-Laryng. (Paris) 74 (1957), No. 6.

2. Die **7%ige Natriumbikarbonatlösung** wird auf folgende Weise hergestellt: Reinstes Natriumbikarbonat wird in frisches destilliertes Wasser 7%ig möglichst nicht umrührend gelöst. Die Lösung wird nach Erwärmung (60° C, 30 Min. lang) an einem dunkel-kühlen Ort 3—4 Tage lang stehengelassen. So findet man in der Lösung sehr spärlichen Niederschlag der Mischung. Dann wird sie filtriert, und das Filtrat mit reinem trockenem Kohlensäuregas gesättigt. Die Lösung wird in Ampulle eingeschlossen und durch Dampf von 100° C 30 Min. lang sterilisiert.

Prof. Dr. *T. Hasegawa*, Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Osaka, Japan

Frage 57: Neuerdings wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose ein neues, angeblich russisches, in der Schweiz erhältliches Mittel mit dem Namen Serum „Margulis Schubladze" empfohlen. Was ist darüber bekannt?

Antwort: Das **Margulis Schubladzeserum** ist seit Jahren bekannt. Es handelt sich um ein Immunserum gegen ein Virus, das der Erreger der Multiplen Sklerose sein soll. Die inzwischen bekanntgewordenen Behandlungserfolge sind äußerst

widersprechend. Eindeutige, vor allem langjährige Remissionen sind bisher nicht beobachtet worden.

Dr. med. *K. Kellner,* II. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

Frage 58: Wie wird Nativserum gewonnen? Ist das nach Zentrifugierung erhaltene Serum Nativserum?

Antwort: Nach der Blutabnahme kommt es durch den Gerinnungsvorgang zur Bildung des Blutkuchens (Fibrin, Thrombozyten, Erythrozyten, Leukozyten) und des Serums. Soll **Nativserum** gewonnen werden, so muß der ganze Gerinnungsvorgang einschließlich der Retraktion unter möglichst natürlichen Verhältnissen ablaufen. Durch die Retraktion wird das Serum aus dem Blutkuchen herausgepreßt und dadurch die Serumausbeute erhöht. Nativserum wird also so erhalten, daß man das Blut nach der Abnahme entweder im Blutschrank bei 37° oder mindestens bei Zimmertemperatur einige Stunden stehen läßt, wobei Gerinnung und Retraktion ablaufen. Bei 37° geht die Blutkuchenbildung schneller (etwa 2 Stunden), bei Zimmertemperatur dauert sie etwas länger. Das Blut soll nicht im Eisschrank aufbewahrt werden, da bei niedriger Temperatur die Blutkuchen- und Serumbildung sehr langsam abläuft und außerdem leicht Hämolyse eintritt. Hat sich das Serum bei 37° oder bei Zimmertemperatur abgeschieden, so soll nicht zentrifugiert, sondern abpipettiert werden. Das so erhaltene Serum wird als Nativserum bezeichnet.

Prof. Dr. med. *W. Stich,* Oberarzt der I. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus dem Urologischen Krankenhaus der Stadt München
(Chefarzt: Prof. Dr. *F. May*)

Urologie

von F. ARNHOLDT

Die Östrogenbehandlung des **Prostatakarzinoms** gehört wegen ihrer eindeutigen Erfolge sicher zu den größten Errungenschaften der modernen Medizin. Leider ist aber damit keine völlige Ausheilung zu erzielen, da diese Therapie nach einiger Zeit wirkungslos wird. Zahlreich sind daher die Versuche, die **Östrogenbehandlung** zu erweitern und zu vervollkommnen. Günstige Ergebnisse konnten dabei mit der **Orchidektomie,** mit **Cortison** und **radioaktivem Gold** sowie bei Frühfällen auch mit der Radikaloperation erzielt werden. Diese Verfahren wurden vor allem in Amerika entwickelt und erprobt. Klosterhalfen berichtete hierüber und ging auch auf die theoretischen Fragen ein. Er wies darauf hin, daß sich die Annahme, die Östrogenwirkung beruhe auf einer Hemmung der Androgenproduktion im Hoden unter Vermittlung des Hypophysenvorderlappens, nicht als stichhaltig erwiesen habe. Man müsse vielmehr annehmen, daß es unter der Östrogenbehandlung zu einer chemisch-toxischen Schädigung des Keimepithels kommt. Die Leydigschen Zellen, die das karzinomfördernde Testosteron bilden, würden dabei weniger geschädigt. Er schließt daraus, daß auch die intensivste Östrogenbehandlung nicht von der Forderung nach Orchidektomie entbindet. Die Erfahrung habe gezeigt, daß eine solche kombinierte Behandlung sowohl der alleinigen Kastration als auch der ausschließlichen Östrogenbehandlung überlegen sei. Da die ständig notwendige Östrogenzufuhr weiterhin zu einer Hyperplasie der Nebennierenrinde führt, die auch zur Produktion von Androgenen befähigt ist, wurde früher die beiderseitige Adrenalektomie, jetzt die Cortisonbehandlung vorgeschlagen. Klosterhalfen weist darauf hin, daß man mit Cortison auch eine völlige Atrophie des Keimepithels einschließlich der interstitiellen Zellen hervorrufen kann. So liege es durchaus im Bereich des Möglichen, daß die Cortisonanwendung beim Prostatakarzinom eine ähnliche Bedeutung erlangt wie die Östrogenbehandlung. Als Behandlungsschema empfiehlt er bei Patienten mit Metastasen die sofortige Orchidektomie und gleichzeitige Östrogenbehandlung. Er gibt hohe Dosen von Honvan oder Cyren-A-Implantationen. Nach 6 Monaten beginnt er mit Cortison von 250 mg bis 25 mg täglich. Zusätzlich empfiehlt er noch hohe Dosen von Vitamin A und C, denen eine Hemmung des Tumorwachstums durch Beeinflussung des Tumorstoffwechsels nachgesagt wird, und eine kalorienarme, einfache Kost mit vollwertigen Eiweißen und wenig Kohlehydraten. Bei jüngeren Patienten ohne Metastasen sollte auch die Frage einer **Radikaloperation,** die allein eine echte Dauerheilungschance biete, erwogen werden. Diese Operation, die nur bei den wenigen ganz frühzeitig erkannten Fällen in Betracht kommt, wurde bisher wegen der schweren Komplikationsmöglichkeiten wie Inkontinenz, Strikturen und Fisteln bei uns im Gegensatz zu Amerika nicht ausgeführt. Turner u. Belt konnten hierbei aber in 47% 10-Jahres-Heilungen erzielen. Sie wiesen aber auch darauf hin, daß bei 22% der palliativ behandelten Frühfälle 10-Jahres-Heilungen erreicht wurden. Übelhör, der unter 12 radikal operierten Prostatakarzinomen zwei 10-Jahres-Heilungen aufweisen kann, ist trotzdem der Ansicht, daß die radikale extrakapsuläre Prostatektomie mit Entfernung der Samenblasen wegen der häufigen schweren Komplikationen derzeit nicht in den allgemein anerkannten Behandlungsplan gehört. Es existiere auch noch kein eindeutiger Beweis dafür, daß diese Operation mehr leistet als die Hormonbehandlung. Er fordert eine massive Anfangsbehandlung, die mit einer Orchidektomie beginnt. Etwa eine Woche später folgt eine kombinierte Östrogen-Cortisontherapie, wobei er die intravenöse Therapie mit Retalon aquosum oder Honvan (500 mg tgl.) bevorzugt. Cortison spritzt er zunächst 300 mg tgl. und geht allmählich auf 50 mg tgl. zurück bis zur Gesamtdosis von 4000 mg. Die anschließende, lebenslängliche Östrogendauerbehandlung kann mit Cyren-Implantationen, Injektion von Depotpräparaten oder Tabletten erfolgen. Die Dosis muß individuell festgesetzt werden. Dieser Behandlung könnten sich noch zusätzliche Verfahren anschließen. Während die Wirkung von Isotopen und Zytostatika auf das Prostatakarzinom noch nicht spruchreif seien, sei durch die Röntgentherapie manchmal ein eindeutiger Erfolg hinsichtlich des Rückgangs des Tumors, einer besseren Abgrenzbarkeit und einer Schmerzstillung zu erzielen. Ferner sei auch an die Behandlung einer Anämie und einer Besserung der Miktion durch eine transurethrale Elektroresektion zu denken. Besonders weist Übelhör noch auf die **Sicherung der Diagnose** durch die histologische Untersuchung hin. Für die Entnahme des Materials sei dabei die transurethrale Elektroresektion am zuverlässigsten. Vor der Diagnose ex juvantibus sei wegen der Verschleierung des Krankheitsbildes zu warnen. Es sei noch besser, einige Monate ohne Behandlung zu beobachten. In England empfiehlt Fergusson für das aktive Anfangsstadium eines Prostatakarzinoms ebenfalls immer hohe Hormondosen von 15 mg bis 100 mg täglich, dazu evtl. noch die Kastration. Die **Prognose** hänge vor allem vom Alter und vom Vorhandensein von Metastasen ab. Sie sei bei Patienten über 70 Jahren günstiger, bei über 80j. Patienten kämen Metastasen nur sehr selten vor. Etwa 18% der Prostatakarzinomfälle reagierten nicht auf Hormone. Fast den gleichen Prozentsatz (20%) gab auch Franks hierfür an. Er wies noch darauf hin, daß die Hormonempfindlichkeit nicht eine Eigenschaft des Tumors als Ganzes, sondern der Tumorzellen sei und daher abschnittsweise im Tumor wechseln könne. Ein Rezidiv entwickle sich dann aus den nicht zerstörten Tumorzellen. Stearns und Gordon zeigten an einigen Fällen, daß sich der **histologische Charakter des Karzinoms** während der Hormonbehandlung wandelte. Aus dem anfangs wohldifferenzierten Adenokarzinom habe sich eine nicht differenzierte unreife Form entwickelt, die nicht mehr auf Hormone ansprach. Der histologische Befund sei hier prognostisch kennzeichnend.

Auf die große diagnostische Bedeutung der **perkutanen Nierenbiopsie** wiesen Brun u. Raaschou hin. Als Indikation nennen sie an erster Stelle die Anurie bei akutem Nierenversagen. Wenn hierbei festgestellt wird, daß die Glomeruli zerstört sind, dann läßt sich bei den heute gültigen therapeutischen Mitteln sagen, daß auch der Einsatz der künstlichen Niere (Hämodialyse) vergeblich sein wird. Werden dagegen in dem entnommenen Nierengewebe tubuläre Schädi-

gungen oder ein interstitielles entzündliches Infiltrat oder nur ein interstitielles Ödem gefunden, dann sind die therapeutischen Aussichten günstiger und die Hämodialyse sollte so oft wie möglich wiederholt werden. Ferner kann die Nierenbiopsie bei dem klinisch schwer zu differenzierenden nephrotischen Syndrom wichtige Informationen geben, wobei das Ausmaß und der Grad der Glomerulusschädigung auch prognostische Rückschlüsse zuläßt. Ebenso erwies sich diese Untersuchung noch bei einer Reihe besonderer Nierenparenchymerkrankungen, wie Amyloidose, chronischer Pyelonephritis usw. als wertvoll. Die Beurteilung des Therapieerfolges war dagegen schwierig. So konnten sie nach ACTH und Cortison keine histologisch deutliche Besserung des Nierenschadens beobachten. Kontraindiziert ist die Nierenbiopsie bei Blutungsneigung und bei Restniere. Es wird auch empfohlen, nach der Punktion noch 2 bis 3 Tage wegen der Blutungsgefahr mit der Hämodialyse zu warten. Die technische Durchführung der Nierenbiopsie erfolgt in Bauchlage mit untergelegten Sandsäcken.

Auf einem Symposion über die Formalgenese der Harnsteine berichtete v. Philipsborn über die **Harnsteinbildung aus der Sicht des Mineralogen.** Er vertrat die Ansicht, daß der im Harn wachsende Kristall während seines Wachsens gleichzeitig nicht kristalline organische Substanz einschließe. Es handele sich also um eine Syngenese und die Ansicht, daß der gewöhnliche Harnstein durch sekundäre Inkrustation eines primär gebildeten organischen Gerüstes entstehe, sei nicht mehr haltbar. Nur bei den seltenen Steinen mit weit überwiegender organischer Substanz (Eiweißsteine) sei eine sekundäre Inkrustation anzunehmen. Ebenso wie Dulce hob er hervor, daß es endlich bewiesen sei, daß die hohe Löslichkeit von Kalziumoxalat im Harn, verglichen mit der in reinem Wasser, nicht durch sogenannte „Schutzkolloide" bedingt ist, sondern durch Magnesiumionen bewirkt wird. Dulce meinte daher, daß die Vorstellung von der stabilisierenden Wirkung der sog. Schutzkolloide im sogenannten übersättigten Harn bei objektiver Betrachtung außerordentlich fragwürdig sei und daher zunächst einmal aus dem Schrifttum verschwinden sollte.

Weyeneth berichtete an Hand von 4 Fällen über **Spätschäden nach Pyelographien mit Thorotrast.** Dieses radioaktive Kontrastmittel wurde vor 20 Jahren verwendet. Jetzt sind zuweilen noch unregelmäßige Thorotrastflecke röntgenologisch im Bereich des Nierenbeckenkelchsystems nachweisbar. Neben der Strahlenschädigung ruft das Thorotrast auch eine Fremdkörperwirkung hervor. So kommt es zur Gewebsschädigung im Nierenparenchym, ferner zur Herabsetzung der Vitalität des Gewebes und zur Störung jeglichen Heilungsprozesses. Als Dauerschäden finden sich lokale und allgemeine Thorotrastgranulome. Es kann auch zur Karzinombildung kommen. In einem seiner 4 Fälle hatte sich um ein räumlich begrenztes Thorotrastdepot im Nierenbecken kranzartig ein Karzinom entwickelt. Es sei dies der zweite Fall eines solchen Karzinoms in der Niere — ein dritter Fall wurde inzwischen von *Boemke* mitgeteilt. Da zur Entwicklung dieses Karzinoms eine lange, jetzt aber erreichte Latenzzeit notwendig ist, sollten die intrakavitären Thorotrastablagerungen im Nierenhohlsystem und Nierenparenchym überwacht werden. Bei großen Thorotrastdepots sei, wenn möglich, die Nephrektomie zu empfehlen.

Über **Harnleiterstrikturen nach Steinoperationen** berichtete Flick, der unter 154 Operationen 8 Fälle beobachten konnte. Bei der Entstehung solcher Strikturen spielen die präoperativ entstandenen schwieligen Harnleiterveränderungen eine Rolle. Prädisponiert sind ferner die tiefsitzenden Harnleitersteine. Begünstigend wirkt weiter eine länger dauernde Einwirkung von Urin, besonders wenn dieser infiziert ist. Zur Verhütung einer Striktur ist es daher wichtig, die Wunde ausreichend zu drainieren. Es sollte auch die Inzision in den Harnleiter lang genug gemacht werden, damit bei der Steinentfernung keine Wundzerreißung eintritt, die zu stärkerer Granulationsbildung führt. Auch die nicht immer zu vermeidende Anwendung von Verweilkathetern kann wegen des Fremdkörperreizes nachteilig wirken.

Schrifttum: Klosterhalfen, H.: Z. Urol., 51 (1958), S. 680. — Turner, R. D. und Belt, E.: J. Urol. (Amer.), 77 (1957), S. 62. — Übelhör, R.: Chir. Prax. (1958), S. 363. — Fergusson, J. D.: J. Urol. (Brit.), 30 (1958) S. 397. — Franks, L. M.: J. Urol. (Brit.), 30 (1958), S. 383. — Stearns, D. B. u. Gordon, S. K.: J. Urol. (Amer.), 79 (1958), S. 333. — Brun, Cl. u. Raaschou, F.: Amer. J. Med., 24 (1958), S. 676. — v. Philipsborn, H.: Urol. int., 7 (1958), S. 28. — Dulce, J. H.: Urol. int., 7 (1958), S. 65. — Weyeneth, R.: Z. Urol. 51 (1958), S. 513. — Boemke: Z. Urol., 51 (1958), S. 739. — Flick, H.: Z. Urol., 51 (1958), S. 661.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. F. Arnholdt, Urologisches Krankenhaus, München, Thalkirchner Straße 48.

Panorama der ausländischen Medizin

England: November-Dezember 1958

Poliomyelitis-Virus bei normalen Kindern

Die Resultate einer Untersuchung, die sich über 21 städtische und ländliche Distrikte in England und Wales erstreckte, um die Träger von Poliomyelitis-Viren unter normalen Kindern im Alter bis zu fünf Jahren festzustellen, sind jetzt vom Laboratorium des öffentlichen Gesundheitsdienstes (1) veröffentlicht worden. Die Gesamtbevölkerung dieser Gebiete betrug ungefähr 3 700 000, von denen za. 8% Kinder unter fünf Jahren waren. Die Untersuchung begann in der 14. Woche 1957 und dauerte ein Jahr, in dessen Verlauf 8864 Stuhlproben untersucht wurden. Die Rate der von normalen Kindern isolierten Viren hielt sich ziemlich eng an die Kurve der gemeldeten Krankheitsfälle. Für die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen dem Anstieg der Trägerrate und dem Auftreten von paralytischen Fällen ergaben sich keine Anhaltspunkte. Andrerseits blieb die Trägerrate nach Abklingen der Epidemie noch einige Zeit hoch. Viren vom Typ 2 waren selten. Vorherrschend war Typ 1, aber in den späteren Stadien kam es zu einem Anstieg im Vorkommen von Typ 3 bei gleichzeitigem Abfall von Typ 1. Insbesondere das Ansteigen von Typ 3 war für das Fortbestehen der Träger verantwortlich, nachdem der Höhepunkt der gemeldeten Fälle überschritten war. Schätzungsweise schwankte die Trägerrate zwischen 2 pro 1000 in nicht-epidemischen Zeiten und 25 pro 1000 auf der Höhe der Epidemie, wobei man allerdings annimmt, daß das tatsächliche Verhältnis höher ist, da die Isolierungsmethode nicht ganz zufriedenstellend war. Ein eindeutiges Verhältnis zwischen Trägerrate und Anzahl der gemeldeten Fälle konnte nicht festgestellt werden, wohl aber ein gewisser Zusammenhang. In Gegenden, die hohe Trägerraten aufwiesen, fielen auf jeden gemeldeten Fall ungefähr 50 Träger. In solchen mit niedrigen Trägerraten war das entsprechende Verhältnis 15. Abgesehen von Poliomyelitis-Viren wurden andere Viren in beschränktem Ausmaß isoliert, und die Resultate zeigen, daß Coxsackie-Viren und Poliomyelitis-Viren sich auf der gleichen Höhe hielten, während Adeno-Viren im Winter häufiger waren.

Das Gehirn und die Maschine

Die „Nuffield Foundation" hat dem anatomischen Institut des University College, London, 34 000 Pfund zum Bau eines Elektronengeräts gestiftet, das dem Nervensystem eines Tieres ähnelt. Diese neueste Entwicklung auf dem Gebiet der Gehirnforschung beruht auf den Studien Prof. *J. Z. Youngs* über den Lernmechanismus der Tintenfische, welche eine bemerkenswerte Fähigkeit besitzen, Gesehenes zu klassifizieren. Diese Fertigkeit, Formen wiederzuerkennen, beruht auf zwei Systemen von Neuronen, die einander ständig ergänzen. Wenn ein System ausfällt, verliert der Tintenfisch sein Gedächtnis für jüngste Vorgänge und eignet sich nur langsam neue Klassifikationen an, während sein Gedächtnis für alte Formen nicht beeinträchtigt ist. Es scheint also, als ob das eine System zur Sammlung und Aufbewahrung von Eindrücken dient, während das andere gleich einem Druckverfahren dem Gedächtnis neue Formen einprägt. Die Anordnung der Verbindungswege zwischen beiden Systemen ist ziemlich eingehend erforscht worden. Es sind einige Nervennetze daran beteiligt, die — anscheinend willkürlich angeordnet — ein System bilden, das die Möglichkeit bietet, jeden Punkt des einen mit jedem Punkt des anderen Teils zu verbinden. Zur Prüfung dieser Hypothesen soll das neue Elektronengerät gebaut werden. Es wird aus 4000 identischen Einheiten bestehen, von denen jede ein elektronisches Analogon zu einem einzelnen Neuron mit seinen Endverflechtugen darstellt. Man nimmt an, daß bei einem Tier Eindrücke in den Endverflechtungen der Neuronen aufbewahrt werden und daß das Eintreffen nervöser Impulse das Leitungsvermögen der Endverflechtungen ändert. Die Einheiten des Elektronengeräts sollen so konstruiert werden, daß sie nach diesem Schema arbeiten und so das Gerät mit einem Gedächtnis ausstatten. Die analogen Netzwerke werden so abgestimmt, daß sie die vor das künstliche Auge des Geräts gehaltenen Formen erkennen. Jede einzelne Form wird einen nur ihr entsprechenden Ton im künstlichen Ohr des Geräts hervorrufen. Falls diese Abstimmung gelingt, wird das Gerät den betreffenden Ton hervorbringen, der der Form entspricht, die in seinem Gesichtsfeld erscheint. Auch sollte es innerhalb der Möglichkeiten dieses Apparates liegen,

das Erlernen des Alphabets und der Zahlen nachzuahmen und eine beschränkte Anzahl komplizierterer Formen — vielleicht sogar von Gesichtern — zu erkennen. Im Endergebnis können durch Steuerung gewisser Hebel Bewegungen nachgeahmt werden sowie auch das Schreiben und das Hervorbringen verständlicher Sprachlaute.

Die Behandlung der Trichomonas-Vaginitis

Nach Marjorie Murrell u. Mary Scott Gray von der Abteilung für Geschlechtskrankheiten des Royal Infirmary, Edinburgh (2) ist von den uns zur lokalen Behandlung der Trichomonas-Vaginitis zur Verfügung stehenden Mitteln das Quecksilberphenyl Dinaphthylmethan Disulphonat vorläufig das beste. Es ist wirksam, ruft keine toxischen Reaktionen hervor und ist den Patientinnen nicht lästig. Diese Ansicht beruht auf den Ergebnissen einer Untersuchung, die an 125 Patientinnen durchgeführt wurde. Bei 118 (94%) dieser Gruppe wurde die Vagina im Laufe des Tests mikroskopisch von Trichomonaden gereingt. In 72 (60%) Fällen waren Vagina-Ausstriche nach zwei Wochen negativ für Trichomonaden. Rückfälle oder Reinfektionen traten in 70 Fällen (56%) mindestens einmal auf. Klinisch wurden die Endresultate in 97 Fällen (78%) als gut und in 28 (22%) als mangelhaft oder negativ bezeichnet. Intoleranz oder lokale Empfindlichkeit wurde bei keiner der behandelten Patientinnen beobachtet.

In schwer infizierten Fällen wurde die Vagina unter Leitung des Auges mit einer wässerigen Lösung des Präparats ausgetupft. Die Patientinnen wurden angewiesen, zwei Wochen lang jede Nacht zwei Zäpfchen des Präparats möglichst hoch in die Vagina einzulegen. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit einem Zäpfchen pro Nacht mindestens vier Wochen fortgeführt und während der Periode auf 2—3 Zäpfchen erhöht. Nur bei Patientinnen, die klinisch Urethritis mit positivem Urethra-Ausstrich aufwiesen, wurde die Urethra lokal behandelt. 60 ml eines 0,1%-Gelees des Präparates wurden mittels einer mit einem entsprechenden Ansatz versehenen Röhre in die Urethra eingeführt.

Salizylate und Magen-Darm-Blutungen

A. S. Alvarez u. W. H. J. Summerskill (3) haben weitere Anhaltspunkte für die Tendenz der Salizylate, Magen- und Darmblutungen hervorzurufen, veröffentlicht. Von 103 Patienten, die wegen Hämatemesis oder Melaena im Hospital aufgenommen wurden, hatten 55 im Laufe der letzten 72 Stunden Salizylate eingenommen, verglichen mit nur 17 einer zweiten Gruppe von 103 Patienten, die über Verdauungsbeschwerden, aber nicht über Magen-Darm-Blutungen klagten. Noch auffallender war der Unterschied zwischen beiden Gruppen in den Fällen, in denen Salizylate 24 Stunden vor Eintritt der Blutung oder der Verdauungsbeschwerden eingenommen worden waren. Hier fielen 49 Fälle auf Magen-Darm-Blutungen und nur sieben auf Verdauungsbeschwerden. Weiter wird berichtet, daß okkulte Blutverluste im Stuhl während der Zeit der Salizyleinnahme bei ungefähr 50% der Patienten mit peptischen Ulzera oder röntgen-negativen Verdauungsbeschwerden auftraten. Sowohl lösliches als auch unlösliches Aspirin verursachte okkulte Blutungen, hingegen hatten schmerzstillende Mittel, die nicht zur Salizylgruppe gehören, z. B. Phenacetin, keinen Einfluß auf den Blutgehalt im Stuhl.

Die Behandlung von Konvulsionen im Kindesalter

Auf Grund seiner Erfahrungen in der Behandlung von 29 an Konvulsionen leidenden Kindern empfiehlt Douglas A. McGreal (4) die Anwendung von Paraldehyd, da es nach seiner Erfahrung wirksamer und weniger toxisch ist als Phenobarbiton-Natrium. Bei 16 mit Paraldehyd behandelten Fällen hatte er vier Versager, während von 14 mit Phenobarbiton behandelten Fällen sechs nicht ansprachen. Bei fünf mit Phenobarbiton-Natrium behandelten Kindern kam es zu Atemstörungen, die in einem Fall besonders schwer waren. Er empfiehlt folgendes Behandlungsschema: Dem Kind werden 0,35 ml Paraldehyd pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert. Falls innerhalb von zehn Minuten keine Besserung eintritt oder die Primärursache weitere Behandlung erfordert, ist das Kind an ein Hospital zu überweisen, wo es unter Sauerstoff gesetzt, die Atmungswege frei gemacht und der Magen ausgepumpt werden sollte. Bei nicht zu koupierenden Anfällen ist Vollnarkose anzuwenden.

Die Chemoprophylaxe der Gasgangrän

Nach Prof. Lawrence P. Garrod, Prof. der Bakteriologie an der Universität London (5), sollte bei Verwundungen im Feld zur Verhütung der Gasgangrän Penicillin dem Tetracyclin vorgezogen werden. Diese Ansicht beruht auf einer In-vitro-Untersuchung der Wirkung von 16 Antibiotika auf 29 Stämme von Species Clostridia. Die arithmetischen Mittel in mg/ml der niedrigsten noch wirksamen Konzentrationen der vier wirksamsten Antibiotika auf alle diese Organismen waren: Chlortetracyclin 0,055; Tetracyclin 0,106; Oxytetracyclin 0,147; Penicillin 0,215. Durch Vernachlässigung der abwegigen Resultate bei zwei weniger wichtigen Spezies wurde das arithmetische Mittel der niedrigsten wirksamen Konzentration für Penicillin 0,088, und es rückte damit an die zweite Stelle der Wirksamkeitsskala.

Betreffs der klinischen Anwendung dieser Laboratoriumsresultate weist Prof. Garrod darauf hin, daß diese vier Antibiotika sich in ihrer Wirkung nur wenig voneinander unterscheiden und daß man folglich annehmen kann, daß irgendeines von ihnen bei entsprechender Dosierung und unter den günstigen Umständen der normalen Praxis zum Ziele führen wird. Bei Verwundungen im Feld ist die Lage allerdings anders, und es bestehen hier zwei schwerwiegende Gründe gegen die Anwendung von Tetracyclin. Erstens kann die Absorption des per os verabreichten Mittels bei einem Verwundeten, der unter Schockwirkung steht, ungenügend sein, und zweitens ist die intravenöse Injektion im Felde aus offensichtlichen Gründen praktisch nicht durchführbar. Aus diesen Gründen und weil Penicillin sich sowohl im zweiten Weltkrieg als auch in Korea bewährt hat, ist nach Prof. Garrods Ansicht Penicillin noch immer das Antibiotikum der Wahl zur Verhütung der Gasgangrän.

Die Behandlung der chronischen Lungentuberkulose

R. J. Cuthbert u. seine Mitarb. an der Lungenabteilung des South General Hospitals, Glasgow (6), bezeichnen „Tebafen", eine Kombination von Isoniazid und Nikotinaldehydthiosemikarbazon, als wertvoll in der Behandlung gewisser Fälle von chronischer Lungentuberkulose. Ihr Bericht betrifft die Befunde in 25 Fällen von chronischer, sputum-positiver Lungentuberkulose, die auf frühere Antituberkulose-Medikation nicht angesprochen hatten und deren Sputum anhaltend positiv war.

Die Behandlungsdauer belief sich anfangs auf sechs Monate und wurde auf weitere sechs Monate verlängert, wenn keine Kontraindikation bestand. Die tägliche Dosis „Tebafen" betrug 300 mg, das Äquivalent von 240 mg Isoniazid und 60 mg Nikotinaldehydthiosemikarbazon. 20 Patienten unterzogen sich einer Behandlung von sechs Monaten und zehn Patienten einer von zwölf Monaten. Klinisch konnte bei 21 Patienten eine Besserung festgestellt werden und radiographisch bei drei Patienten. Bei 25% der Sechs-Monate-Patienten und bei 35% der Zwölf-Monate-Patienten war das Sputum negativ geworden. Resistenz gegen Isoniazid stellte sich in 30% der Fälle nach sechs Monaten und in 47% der Fälle nach einem Jahr ein. Dieses Resultat läßt sich vorteilhaft mit den Ergebnissen des vom Medical Research Council durchgeführten Tests antituberkulöser Medikamente vergleichen, bei dem sich 62% der nur mit Isoniazid behandelten Patienten als isoniazidresistent erwiesen. Abschließend bemerken die Verfasser: „Wir glauben, daß wo immer möglich Isoniazid in Verbindung mit Streptomycin oder PAS oder beiden bei der Behandlung aller Formen der chronischen Lungentuberkulose zur Anwendung kommen sollte. Wo PAS und Streptomycin nicht gegeben werden können, z. B. wegen Intoleranz oder bazillärer Resistenz, wäre „Tebafen" vielleicht den teureren und toxischen Kombinationen mit Cycloserin und Pyrazinamid vorzuziehen."

Schrifttum: 1. Monthly: Bulletin of the Ministry of Health (1958), 17, S. 231. — 2. Murrell, Marjorie, a. Scott, Gray, Mary: Practitioner, 181 (1958), S. 611. — 3 Alvarez, A. S. a. Summerskill, W. H. J.: Lancet, 11 (1958), S. 920. — 4. McGreal, Douglas, A.: Practitioner, 181 (1958), S. 719. — 5. Garrod, L. P.: J. roy. Army med Cps, 104 (1958), S. 209. — 6. Cuthbert, R. J., Drimmie, Alison, M. T., a. Urquhart, K. R.: Tubercle, 39 (1958), S. 360.

Buchbesprechungen

Schriftenreihe aus dem Gebiete des Öffentlichen Gesundheitswesens, Heft 8: **Trinkwasserversorgung, Luftverunreinigung, Krankenhauswesen.** Vorträge auf Amtsärztetagungen. Hersg. von Ministerialdirektor Dr. J. Stralau u. Min.-Rat Dr. A. Habernoll im Bundesministerium des Innern, Abt. Gesundheitswesen. 151 S., 10 Abb. Gg. Thieme Verlag, Stuttgart 1958. Preis: kart. DM 12,80.

Das vorliegende Heft 8 der Schriftenreihe aus dem Gebiet des Öffentlichen Gesundheitswesens bringt eine Reihe von Vorträgen, die auf Amtsärztetagungen gehalten wurden und allgemein interessierende Probleme aus dem Bereich der Hygiene behandeln.

F. Pürckhauer, früher Regensburg, jetzt München, hat die verdienstvolle Aufgabe übernommen, die Verantwortung der Amtsärzte in der Wasserversorgung kritisch zu würdigen unter besonderer Herausstellung der dem Arzt so wenig geläufigen verwaltungsbehördlichen und auch juristischen Situation.

H. Kruse, Berlin-Dahlem, gibt einen aus reicher eigener Erfahrung entstandenen Überblick über die Versorgung mit Trink- und Brauchwasser unter besonderer Berücksichtigung zentraler Versorgungsanlagen. Alle wichtigen Punkte einschließlich Radioaktivität werden besprochen.

H. Chemnitz, Kiel, beschäftigt sich mit dem gleichen Problem bei Einzelversorgungsanlagen für Trinkwasser.

J. Wüstenberg, Gelsenkirchen, befaßt sich — ebenfalls aus reicher persönlicher Erfahrung betrachtet — mit hygienischen Fragen bei der Beurteilung des Brauchwassers (Meiereien, Schlachthöfe, Brauereien, Gaststätten usw.).

A. Heller, Berlin-Dahlem, behandelt industrielle Immissionen. Der erste Teil der Abhandlung bringt Allgemeines über Luftverunreinigungen aller Art mit einem eigenen Kapitel über Staub; im zweiten Teil wird die juristische Situation beleuchtet mit Hinweisen auf die gesetzlichen Regelungen im Ausland.

W. Deckert, Hamburg, schildert die Problematik geruchshygienischer Untersuchungen und Maßnahmen zunächst mit allgemeinen wichtigen Hinweisen, dann speziell auf Musterbeispiele (Fischmehl) ausgerichtet.

I. Schneider, München, erfahrener Baufachmann der Bayerischen Baubehörde, erörtert städtebauliche, funktionelle und wirtschaftliche Probleme beim Krankenhausbau. Regionalplanung, Bauplatzwahl, Bettenbedarf, Raumprogramm, Pflegeeinheit und Organisation werden in besonders lesenswerten Abschnitten behandelt. Es folgen praktische Beispiele mit Gegenüberstellungen unter dem Gesichtspunkt von Bauweise und Wirtschaftlichkeit.

B. Schmidt, Berlin, bespricht in umfassenden Ausführungen die hygienischen Gesichtspunkte beim Bau und bei der Errichtung von Krankenhäusern. Eine Fülle wichtiger Punkte wird angeschnitten, die für bereits bestehende Krankenhäuser kaum weniger bedeutsam sind.

F. Vonessen, Köln, legt einen Abriß seiner in langer Verwaltungstätigkeit gesammelten praktischen Erfahrungen bei der Leitung und Beaufsichtigung von Krankenanstalten vor; seine Ausführungen gipfeln in der dringlichen Empfehlung, die Verwaltung der Krankenanstalten dem Gesundheitsamt anzugliedern.

Die Herausgeber der Schriftenreihe J. Stralau, Bonn, und A. Habernoll, Bonn, von der Abteilung Gesundheitswesen beim Bundesministerium des Innern haben sich mit der Herausgabe auch des 8. Heftes der Schriftenreihe erneut um die Sache des öffentlichen Gesundheitsdienstes verdient gemacht. Die Schrift ist weiter Verbreitung würdig. Vieles, meist weitläufig verstreut und nur schwer in der Literatur zugänglich, ist hier in kondensierter Form von erfahrenen Sachkennern zusammengetragen.

Prof. Dr. Dr. med. *H. Eyer*, München

A. v. Muralt: **Neue Ergebnisse der Nervenphysiologie.** Sechs Vorträge mit einem methodischen Anhang. Gemeinsam bearbeitet mit S. Weidmann. Mit 158 Abb. XI, 269 S., Gr. 8°. Springer-Verlag, Berlin 1958. Ladenpreis: Gzln. DM 49,80.

Das Buch, aus einer Reihe von Gastvorlesungen entstanden und zugleich ein freundschaftliches Gedenkmal für den verstorbenen Physiologen *Hermann Rein* setzend, behandelt in 6 Kapiteln und einem methodischen Anhang (diesen gemeinsam mit S. Weidmann) die moderne Nervenphysiologie. Der Stil ist, obgleich keine Schwierigkeiten umgangen werden, von einprägsamer Klarheit, Schönheit und durchflochten von Humor und vielen Ausblicken auf Allgemeines. Mit hervorragenden schematischen Abbildungen wird das Verständnis der schwierigen Materie erleichtert.

Da die Biophysik gerade auf dem Gebiet der Nervenphysiologie in den letzten Jahren wahre Triumphe feierte, ist hier dem Leser ein höchst eindrucksvolles Gebiet der Physiologie so erschlossen, daß auch der Nichtfachmann, falls er etwas naturwissenschaftliche Bildung mitbringt, seine Freude hat und verständnisvoll folgen wird. v. Muralt bezeichnet sich im Vorwort als Dirigenten, der die großen Werke der physiologischen Forschung zur Aufführung bringt. Von dieser Dirigententätigkeit ist zu sagen, daß sie den Standard Furtwänglerscher Konzerte hat: getreueste Werkinterpretation und geniale Darstellung. Als Werk seiner Gattung, der allgemeinverständlichen Naturwissenschaft nämlich, erscheint es dem Referenten in der Neuzeit unerreicht. Die Ausstattung des Buches ist dementsprechend und tut das ihre zum Erfolg.

Prof. Dr. med. *Hans Schaefer*, Heidelberg

Robert Ganse: **„Das normale und pathologische Gefäßbild der Portio vaginalis uteri"**, Akademie-Verlag, Berlin, 1958. Preis: DM 15,50.

Das neue Werk von Ganse füllt eine Lücke aus. Natürlich sind von Anfang an in der Kolposkopie die Gefäße berücksichtigt worden. Die Kuppen der Kapillaren waren durch die Kolposkopie erstmalig für den Kliniker zu sehen, dasselbe gilt auch für die gröberen Gefäße. Erst die Anwendung der monochromatischen Natriumlampe brachte um 1939 herum neues Leben in das Studium der Gefäße der Portioschleimhaut. Jetzt ist dieses Studium noch verfeinert worden durch die Anwendung der Quecksilberlampen in der Kolposkopie, zumal wir durch ein Interferenzfilter aus dem Spektrum der Quecksilberlampe die D-Linie herausschneiden können. Die Intensität dieses Triplets, das für die Natriumlampe charakteristisch ist, ist durch das Filter nicht etwa abgeschwächt, sondern vollkommen der Natriumlampe gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen. Dieses mußte vorausgeschickt werden, damit wir würdigen können, was Ganse an Neuem für das Studium der Gefäße beiträgt. Es ist ihm gelungen, durch Verwendung des Kolpofots mit dem Fluorapidfilm die Gefäßbilder der Portioschleimhaut wiederzugeben, während ich nur durch Zeichnungen die Gefäßveränderungen festhalten konnte.

71 Kolpofotogramme sind den 54 Textseiten beigegeben, außerdem ein Verzeichnis der Literatur.

Diese Kolpofotogramme sind für jeden Kolposkopiker ein Genuß und auch unentbehrlich, auch wenn ich nur an die praktische Seite denke. Aber auch der Theoretiker wird mit Nutzen die Kolpofotogramme studieren müssen und nicht zum wenigsten auch den Text. Es sind Kolpofotogramme gegeben mit Befunden, die nicht alltäglich sind.

Ich kann mich deshalb kurz fassen: Das Buch wird seinen Weg gehen genauso wie die drei Bände über „Kolpofotogramme zur Einführung in die Kolposkopie", die wir Ganse verdanken und dem Akademie-Verlag. Das muß nämlich hinzugefügt werden, da hier ein Forscher vom Range Ganses auf das Verständnis und die Munifizenz des Verlages gestoßen ist. Nur dadurch sind wir Gynäkologen nun in der glücklichen Lage, über ein Standardwerk zu verfügen, um das uns jede andere Disziplin einschließlich der Dermatologie beneiden kann. Ansätze zu einer ähnlichen klinischen Befundaufnahme, allerdings dann mit einer Vergrößerung um 80fach herum, finden sich nur in der Kapillarmikroskopie, die nebenbei bemerkt mit modernen Hilfsmitteln einer neuen Blüte zugeführt werden könnte. Es sei mir als altem Kapillarmikroskopiker gestattet, diesen Hinweis hinzuzufügen, weil nämlich die Kenntnis der kapillarmikroskopischen Beobachtungen in Zukunft verwertet werden muß schon aus Gründen der Nomenklatur.

Prof. Dr. med. *H. Hinselmann*, Hamburg-Großflottbek

R. Brückner: **Aktuelle Probleme des schielenden Kindes.** Wissenswertes für Eltern, Gemeindeschwester, Fürsorgerin, Kindergärtnerin und Lehrer. Eine Orientierung des Hausarztes. Verlag Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1958. 68 S. mit 17 Abb. Preis: brosch. Fr./DM 6,—.

Der Verfasser appelliert an die Eltern schielender Kinder, Hausärzte, Lehrer, Gemeindeschwestern, Füsorgerinnen und Kindergärtnerinnen, welche die Pflicht haben, die vorbeugenden Maßnahmen zur Verhütung der Folgeerscheinungen des Schielens sowie seine rationelle Behandlung zu unterstützen.

Um dies zu ermöglichen und den Betreuern der Kinder das notwendige Verständnis für das Problem des Schielens und seine Behandlung zu übermitteln, berichtet der Autor in leicht verständlicher

Form, nach fachärztlicher Erfahrung, über die Eigenschaften des normalen Sehaktes, die Ursachen des Schielens sowie seine Folgeerscheinungen; des weiteren über den Schielbeginn, die Sofort- und Übungsbehandlung, vor allem über die Mitarbeit der Eltern; schließlich über die Operation der Schielstellung sowie über Erreichbares und Unerreichbares in der Schielbehandlung.

Da die Vorbeugung des Schielens und seiner Folgeerscheinungen zum großen Teil durch die Mithilfe der genannten Mitarbeiter des Facharztes zu ermöglichen ist, besonders von seiten der Eltern, kann das Büchlein zum Nutzen des Schielkindes ein wertvoller Berater für alle sein, die mit ihm zu tun haben.

Prof. Dr. med. *Arnold Passow*, Herrsching

H. Meng (Basel): **Psychohygienische Vorlesungen.** Eine Einführung in Theorie und Praxis des seelischen Gesundheitsschutzes. 447 S. Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1958. Preis: geb. Fr. 28,—.

Diese 40 Vorlesungen sind der erste Band einer zwölfbändigen Bücherreihe „Psychohygiene — Wissenschaft und Praxis"; er trat an die Stelle von „Seelischer Gesundheitsschutz", mit welchem Werk H. Meng 1939 der Psychohygiene ihren Platz in der europäischen Heilkunde eroberte. 24 Autoren, nicht nur Mediziner, sondern auch namhafte Juristen, Pädagogen, Soziologen und Theologen, erörtern — auf der Freudschen Psychoanalyse aufbauend, aber auch die Adlersche Individualpsychologie und die Psychosomatik einbeziehend — neben den allgemeinen psychologischen Grundlagen sowohl die individuelle wie die soziale und kulturelle Psychohygiene. Von berufenen Autoren wird dabei eine solche Fülle an Lebensgebieten dargestellt, daß ein Referat der einzelnen Beiträge unmöglich ist. Ehefragen, Mütterberatung, Früherziehung, erste Schuljahre, Sexualerziehung, Pubertät, Erwachsensein und Altern finden ebenso kundige Erörterung wie z. B. die Probleme des Selbstmordes, der Süchte, des Strafvollzugs, des Betriebs, der Körpergeschädigten, der Freizeitgestaltung, von Presse, Rundfunk und Fernsehen, der Religion u. a. m. Den gehaltvollen Band beschließt ein Gruß Mengs an *A. Schweitzer*, das „Genie der Menschlichkeit", in dem er als Hauptaufgabe der Psychohygiene bezeichnet: auf das Reifen von Denken und Fühlen hinzuarbeiten; von der Förderung einer selbständigen Entwicklung der Denk- und Liebesfähigkeit erwartet er sogar eine Prophylaxe des Krieges. Das Niveau der hier dargestellten Psychohygiene autorisiert zu derart hoch gesteckten Zielen.

Dr. med. G. *R. Heyer*, Nußdorf/Inn

W. Telò: **Esami di Laboratorio,** 2. Aufl., 197 S., 99 z. T. mehrfarbige Abb., 4 Tab., Verlag „Minerva Medica", Turin 1958. Preis: geb. Lire 3000,—.

Das Buch ist in erster Linie für den praktisch tätigen Arzt bestimmt. In klarer und übersichtlicher Zusammenstellung bringt es nach einem kurzen Hinweis auf Einrichtung und Ausrüstung eines Laboratoriums alle für eine exakte Diagnostik erforderlichen Untersuchungsmethoden: Hämatologie, Blutchemie, Serologie und Bakteriologie, Liquor, Urin, Stuhl, Sputum und Magensaft. Wie die Abschnitte über Elektrophorese, Blutgerinnung und Immunhämatologie zeigen, ist das Buch dem neuesten Stand der Medizin angepaßt. Über 100 Abb. und Tabellen stellen eine vortreffliche Ergänzung zum Text dar.

Dr. med. *R. Ebner*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 16. Januar 1959

R. Oppolzer: **Phyto-Bezoar-Ileus nach Magenresektion.** Zwei Frauen, 39 J. und 45 J., die vor Jahren wegen Ulkus magenreseziert wurden, erkrankten akut an Dünndarmileus, der dringlich operiert werden mußte. Bei der ersten Pat. war der Obturationsileus durch ein eigroßes Phytobezoar bedingt, das sich nach Genuß mehrerer Orangen durch Verschlucken der Pulpen der Orangen im oberen Ileum gebildet hatte. Dia-Demonstration der Enterotomie und der Extraktion. Heilung. Bei der zweiten Pat. trat der Dünndarmileus sechs Stunden nach Genuß von 1 kg Weintrauben auf, die samt Schalen und Kernen rasch gegessen wurden. Bei der Operation fand sich ein eigroßes Phytobezoar aus Weintraubenschalen, 30 cm vor der Bauhinschen Klappe, im Ileum vor. Durch manuellen Druck gelang es, das Hindernis zu zerteilen und in einzelnen Partien durch die Bauhinsche Klappe ins Zäkum zu schieben. Heilung. Phytobezoarileus tritt bekanntlich auch ohne Magenresektion auf, wenn größere Mengen unverdaulicher, fasriger Speisereste sich zusammenballen. (Kraut, Spargel, Schwämme, Feigen, Orangen usw.) Aber nach Magenresektion kommt es infolge Fehlens des engen Pyloruskanales zu rascherem Übertritt solcher schwerverdaulicher Nahrungsmittel durch eine weite Gastroenterostomie in den Dünndarm und die Gelegenheit zu solchen Phytobezoarbildungen, auch bei kleineren Mengen, ist damit viel leichter gegeben. So sind schon von verschiedenen Autoren zehn bis zwölf derartige Fälle nach Magenresektion beschrieben worden. Bei dem heute erhöhten Genuß von Orangen und bei der großen Zahl von Pat. mit Magenresektion sind solche Komplikationen häufiger zu erwarten. — Leichtere Symptome, wie krampfartige Schmerzen vier bis sechs Stunden p. c. mit Erbrechen und vorübergehenden Darmsteifungen, die man doch gelegentlich immer wieder bei Magenresezierten beobachten kann und die auf Spasmolytika sehr gut reagieren, dürften möglicherweise auf diese ätiologische Ursache zurückzuführen sein, ohne daß es in diesen Fällen zu einem Ileus kommen muß.

Aussprache: P. Kyrle: Bei einem 46j. magenresezierten Pat. wurde ein Phytobezoar, das zu einem Dünndarmileus geführt hatte, durch Ileotomie entfernt. Der 6:4:3 cm messende Pfropf war aus Orangenfasern und Kernen aufgebaut. Pat. wurde am 21. Tag post operationem entlassen.

R. Boller: Der Chirurg sollte die Kranken, deren Magen er resezieren muß, darüber aufklären, daß er nach der Operation gewisse diätetische Grundregeln befolgen muß, wenn er mit dem Erfolg des Eingriffes zufrieden sein will; er muß kleine und häufige Mahlzeiten einnehmen und jede mengenmäßige Nahrungsüberlastung vermeiden, dann kann er oft auch belastende Speisen vertragen. Es ist verfehlt, wenn der Chirurg dem Magenkranken, dem er die Resektion empfiehlt, in Aussicht stellt, daß er nach der Operation alles essen könne; er muß ihn ganz im Gegenteil auf die diätetischen Einschränkungen aufmerksam machen, mit denen er sich nach der Operation abfinden muß. — Was die zahnlosen Resezierten betrifft, so wäre dieses leidige Problem am leichtesten zu lösen, wenn der Chirurg zahnlose Magenkranke nicht operieren würde, denn die Zahnsanierung läßt mitunter den Eingriff vermeiden bzw. gibt dem Resezierten bessere Chancen.

F. Mlczoch: **Aneurysmen in der Lunge als Ursache eines fortschreitenden anoxyschen Syndroms.** 31j. Frau, bei der seit 4 Jahren ein Rundherd in der rechten Lunge bekannt war. Während der Schwangerschaft Wachsen des Herdes, Auftreten von Dyspnoe, Zyanose, Trommelschlägelfingern und Polyarthralgien. Im Tomogramm sieht man vom Rundherd zwei fingerdicke Gefäße hiluswärts ziehen. Aus dem Röntgen allein kann der Rundherd mit Wahrscheinlichkeit, im Verein mit der Klinik (Dyspnoe-Zyanose-Trommelschlägelfinger) mit Sicherheit als arteriovenöses Aneurysma diagnostiziert werden. Die Zyanose kommt durch die enorme Vermehrung des Minutenvolumens, durch den Kurzschluß im Aneurysma zustande. Nach Operation vollkommener Rückgang sämtlicher Krankheitszeichen.

L. Kucsko: Demonstration des Korrosionspräparates des in Rede stehenden Falles eines arteriovenösen, intrapulmonalen Aneurysmas des rechten Unterlappens. Er handelt sich dabei um ein annähernd kugeliges (3,5:3,2 cm in den größten Durchmessern haltendes), sackförmiges, in sich geschlossenes Gebilde, das keine Gefäße zur Lungenperipherie entläßt, bis an die Pleura heranreicht und durch je eine Arterie und Vene — wie gestielt — mit dem Lungenhilus im Zusammenhang steht. Kurze Hinweise auf die Häufigkeit, die Möglichkeiten der Fehldiagnose und die Prognose dieser angeborenen Angiodysplasie.

Aussprache: H. Jenny: Die Indikation zur Operation der beschriebenen Aneurysmen war durch die Zunahme der Zyanose, Dyspnoe und Einschränkung der Leistungsfähigkeit unbedingt gegeben, um so mehr als die Gefahr einer Ruptur bestand. Das Aneurysma war intra op. nicht zu sehen und nicht zu tasten, die Unterlappen-Arterie und die untere Lungenvene stark erweitert. Die Resektion des Unterlappens war technisch nicht schwierig, der weitere Verlauf komplikationslos. Vor ca. $1^1/_2$ Jahren hat Wenzl einen ähnlichen Fall erfolgreich operiert und hier vorgestellt. Trotz der Seltenheit von Aneurysmen des kleinen Kreislaufes sollte man differential-

diagnostisch bei Rundherden in der Lunge daran denken. Wegen des geringen Risikos der Operation und der guten Erfolgsaussichten ist die Resektionsbehandlung dringend indiziert.

M. Wenzl: Die Operation arterio-venöser Aneurysmen der Lunge ergibt auch in funktioneller Hinsicht ausgezeichnete Resultate. Die meist beträchtlich erniedrigte arterielle Sauerstoffsättigung kehrt schon während der Operation, nach Ausschaltung des Aneurysmas, zur Norm zurück. Dies ist ein weiterer Grund, die Indikation zur Operation zu stellen.

O. Kraupp, H. Bernheimer (a. G.), H. Stormann (a. G.): **Vorkommen und diagnostische Bedeutung von Phenolsäuren in Harnen von Phäochromozytomkranken.** Der Nachweis einer stark vermehrten Katecholaminausscheidung im Harn sichert die Diagnose des Phäochromozytoms und erleichtert vor allem die Indikationsstellung zur operativen Entfernung des Tumors. Fehlende oder nur geringgradige Erhöhung der renalen Ausscheidung von Adrenalinkörpern bedeutet jedoch keinen sicheren Ausschluß eines chromaffinen Tumors. Eine der Ursachen des Versagens der Harnuntersuchung liegt in der Tatsache, daß in die Blutbahn eingebrachtes Adrenalin nur zu 1—4% durch die Nieren ausgeschieden, der Rest jedoch im Organismus umgewandelt wird. Durch die Untersuchungen von *Armstrong und Mitarb.* sowie von *Axelrod* wurde die Natur dieser Umwandlungsprodukte weitgehend aufgeklärt und als Hauptabbauprodukte die 3-O-Methyl-Verbindungen der Katecholamine sowie die 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure (VMS) nachgewiesen. Die große diagnostische Bedeutung der Harnausscheidung des Mandelsäurederivates konnte in eigenen Untersuchungen bei einem von *Bodart* (St. Pölten) zur Untersuchung zugewiesenen Fall eines Noradrenalin- und Adrenalin-sezernierenden Tumors bestätigt werden. In diesem Falle klangen die klinischen Erscheinungen und die zunächst noch mittelgradig erhöhte Katecholaminausscheidung im Verlaufe von Wochen vollkommen ab, die 24-Stunden-Ausscheidung der VMS blieb jedoch dauernd signifikant erhöht und sicherte die Diagnose „Phäochromozytom" auch bei Abwesenheit der klinischen Symptome und bei fehlender starker Erhöhung der Katecholaminausscheidung. Auch die p- und m-Hydroxyhippursäureausscheidung war bei diesem Fall sehr stark erhöht. Nach operativer Entfernung des Tumors sank die Ausscheidung der genannten Säuren zur Norm ab. Es muß angenommen werden, daß im vorliegenden Falle ein verstärkter Um- bzw. Abbau der aus dem Tumor freigesetzten Katecholamine zum Verschwinden der klinischen Symptome und zum Rückgang der Katecholaminausscheidung durch die Nieren geführt hat. Es wird der Hoffnung Ausdruck verliehen, daß durch die Erfassung der renalen Ausscheidung der Abbauprodukte der Katecholamine die Differentialdiagnose bei Verdacht auf das Vorliegen eines chromaffinen Tumors in Zukunft wesentlich verbessert werden kann.

Aussprache: F. Bodart weist auf die Möglichkeit hin, daß Rauwolfia-Alkaloide zu einer Beeinträchtigung der Katecholaminausscheidung führen können.

F. Brücke: Es wäre interessant festzustellen, ob Reserpin auch aus Phäochromozytomen die Katecholamine ausschüttet. Die gezeigte Methode der Harnanalyse auf Abbauprodukte des Noradrenalins und Adrenalins hat gegenüber diagnostischen Provokationsmethoden den großen Vorteil der Ungefährlichkeit. Der Verdacht auf Phäochromozytom ist klinisch offenbar viel häufiger gegeben als ein positiver biochemischer Nachweis. *(Selbstberichte.)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Krankenhaus zweiter Klasse ist kein Luxus

Krankheitskosten sind als außergewöhnliche Belastung, die eine Ermäßigung der Einkommensteuer begründet, heute im Grundsatz anerkannt, Meinungsverschiedenheiten ergeben sich aber hinsichtlich mancher Einzelfragen, z. B., ob eine Auslage den Charakter der — im § 33 Einkommensteuergesetz geforderten — „Zwangsläufigkeit" hat. Daß in derartigen Fällen die Behörden nicht kleinlich sein dürfen, hat nun der Bundesfinanzhof in einem Grundsatz-Urteil (VI 30/55) klargestellt. Hier hatte sich die Schwiegermutter eines Steuerpflichtigen einer Brustkrebsoperation unterziehen müssen. Da sie lediglich Anspruch auf die dritte Krankenhausklasse hatte, hat der Pflichtige die Mehrkosten für die zweite Klasse übernommen und sie als außergewöhnliche Belastung geltend gemacht. Finanzamt und Finanzgericht haben eine solche Belastung nicht anerkannt, denn die ärztliche, operative und pflegerische Betreuung sei in der dritten Klasse genauso gut wie in der zweiten, daher seien die Mehrkosten für die zweite Klasse nicht „zwangsläufig".

Der Bundesfinanzhof als oberstes Steuergericht war jedoch anderer Meinung und entschied zugunsten des Steuerpflichtigen: Mehraufwendungen sind auch dann zwangsläufig, wenn sich der Steuerpflichtige ihnen aus sittlichen Gründen nicht hat entziehen können. Ob dies für den Streitfall zu bejahen ist, entscheidet sich letztlich danach, ob die Benutzung der zweiten Klasse zwangsläufig gewesen ist. Krankheitskosten sind in aller Regel zwangsläufig. Ist, wie im Streitfall, eine Operation und demgemäß die Unterbringung in einem Krankenhaus erforderlich, so kann die Frage, ob die eine oder die andere Klasse angemessen gewesen sei, nur dort eine Rolle spielen, wo ganz offensichtlich ein Mißverhältnis besteht. Grundsätzlich muß es, wenn einmal die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung gegeben ist, dem Ermessen des Kranken oder der für ihn sorgenden Person überlassen bleiben, welche Klasse sie wählen. Jedenfalls wird man es bei einer so schweren Krankheit wie Brustkrebs nicht für unangemessen halten können, wenn die zweite Klasse gewählt wird, obwohl in dem in Betracht kommenden Krankenhaus auch die dritte Klasse gut gewesen wäre. Daß zwischen dieser und jener Klasse Unterschiede bestehen und daß insbesondere für die Unterbringung in einem nur mit einer Person oder mit zwei Personen belegten Zimmer gerade im Streitfall ein gewisses Bedürfnis bestanden hat, darf nicht außer acht gelassen werden. Dr. St.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Eine Hausapotheke für jeden Haushalt empfiehlt der offiziöse *Bundesausschuß für volkswirtschaftliche Aufklärung, Köln.* Es sollen grundsätzlich enthalten sein: 1. Mittel zum Einnehmen: Hoffmannstropfen, Baldriantropfen, schmerzstillende Tabletten oder Tropfen, Abführmittel, Kohletabletten, Hustentropfen, Magentropfen, Tabletten gegen Sodbrennen und Heilkräuter für die Teebereitung. — 2. Mittel für die äußere Anwendung: Wundbenzin, Jod- oder Sepsotinktur, Essigsaure Tonerde, Wasserstoffsuperoxyd, Borwasser, antiseptischer Wundpuder, Wundsalbe, Heilsalbe, Brandsalbe, Kamillenextrakt und Desinfektionsmittel. Wegen ihrer Gefährlichkeit sollen diese Mittel unter Verschluß gehalten werden. — 3. Verbandsmittel: Watte, Zellstoff, Verbandmull, Heftpflaster, Schnellverbandspflaster, Mullbinden, elastische Binden, wasserdichter Stoff, Fingerlinge, eine Augenschutzklappe, Brandbinden und blutstillende Gaze. — 4. Sonstige Hilfsmittel: z. B. Fieberthermometer, Pinzetten, eine Schere, Pipetten und ein Heizkissen.

— 300 000,— DM für ein Studentenwohnheim hat ein Hamburger Verleger der Universität Hamburg als Beitrag zur Behebung der Wohnungsnot der Studenten zur Verfügung gestellt. Dieser Betrag soll durch Zuschüsse aus öffentlichen Mitteln so weit erhöht werden, daß ein Wohnheim für etwa 80 Studenten errichtet werden kann. Die Baumittel werden durch eine rechtsfähige Stiftung verwaltet. Als Gelände für das Wohnheim ist ein Platz an der Hagenbeckstraße in Aussicht genommen.

— Gründung eines Präsidiums der kath. Ärztearbeit Deutschlands. Es wurde von bisher schon in der kath. Ärztearbeit tätigen Verbänden und Gruppen gebildet. Ziel dieser Arbeit ist die Wiederherstellung, Festigung und Vertiefung eines hohen ärztlichen Berufsethos und die Verbreitung des Wissens um die Notwendigkeit der Ausrichtung aller kollegialen und ärztlichen Handelns- und Verhaltensweisen nach den Grundlagen der christlichen Sittenlehre. Das Präsidium veranstaltet jährlich eine Ärztetagung für medizinisch-theologische Gemeinschaftsarbeit und bemüht sich um die Förderung und Koordinierung der regionalen Ärztearbeit. Präsident der kath. Ärztearbeit ist Chefarzt Dr. Pius Müller, Bamberg, Rupertusklinik. Die Geschäftsführung liegt bei dem Kath. Akademikerverband, Bonn, Venusbergweg 1.

— Wie dem Heft 6 aus der Schriftenreihe zum Problem der Suchtgefahren (herausgegeben von der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren) „Alkoholbedingte Verkehrsgefährdung" zu entnehmen ist, betrug der Anteil der durch Alkohol hervorgerufenen Verkehrsunfälle an den gesamten Verkehrsunfällen im Bundesgebiet 1953 6,1%; 1954 6,2%; 1955 6,8%; 1956 7,2% und im 1. Halbjahr 1957 7,8%. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Polizei mit der Angabe „Alkoholeinfluß" sehr vorsichtig umgeht und nur absolut deutliche Fälle vermerkt, während die vielen Fälle geringgradiger Alkoholbeeinflussung nicht in Erscheinung treten. Es handelt sich also nur um Mindestwerte.

— Bad Wiessee feiert im Frühjahr dieses Jahres sein 50-jähriges Bestehen als Heilbad. Eigentlich war man im Jahre 1909 an den Ufern des Tegernsees auf der Suche nach Petroleum, stieß aber unversehens auf eine starke Jod-Schwefelquelle.

Rundfunk: Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 24. 3. 1959, 8.45: Der Hausarzt. Sie leiden an Verstopfung? Es spricht Med.-Rat Dr. F. Halla. 2. Programm, 24. 3. 1959, 22.20: Alterskrankenhaus und Altersheim. Es spricht Dr. W. Doberauer. 3. Programm, 25. 3. 1959, 18.40: Medizinischer Monatsbericht. Manuskript: Dr. A. Hartwich.

— 133. Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 11.—12. April 1959 in Düsseldorf. Themen: 1. Aussprache über Müttersterblichkeit (Einführung: Prof. H. Schwalm, Mainz). 2. „Der konnatale ovarielle Dysmorphismus" (Klinik: Prof. Philip, Kiel, Therapie: Doz. Dr. Stange, Kiel). 3. „Narkoseverfahren bei geburtshilflichen Operationen" (Dr. Drasche, I. Univ.-Frauenklinik, Wien). 4. Bericht über die 6. wissenschaftliche Tagung des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung. (Prof. Dr. Flaskamp, Oberhausen). Vorsitzender: Prof. Dr. med. O. Busse, Dortmund, Städtische Frauenklinik.

— Der Kneippärztebund e. V. — Ärztliche Gesellschaft für Hydrotherapie, Physiotherapie — veranstaltet vom 3. bis 9. Mai 1959 in Bad Wörishofen den 12. Ärztlichen Fortbildungslehrgang (Physikalische Medizin und Kneipp-Therapie in Lehre und praktischer Anwendung) mit anschließendem einwöchigen Praktikum vom 10. bis 16. Mai 1959. Die Kurse werden in Verbindung mit dem Verband Deutscher Badeärzte, Bad Oeynhausen, und dem Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren, Stuttgart, durchgeführt und zählen zu den Ausbildungsnachweisen für den „Arzt für Naturheilverfahren". — Kursgebühren: Fortbildungslehrgang (1. Woche) DM 40,—. Für Mitglieder der veranstaltenden Verbände und Ärzte in nicht vollbezahlter Stellung die Hälfte. Teilnehmer aus der DDR und dem Ausland sind gebührenfrei, bei letzteren freiwillige Zuwendung möglich. Sonderkurse (Hydrotherapie, Phytotherapie, Diätetik, manuelle Therapie) DM 10,— je Kurs. Praktikum (2. Woche) für eine beschränkte Anzahl von Interessenten DM 30,— (Unterbringung erfolgt in der Sebastian-Kneipp-Schule). — Thematik (1. Woche): Physiologie der Hydrotherapie — Grundzüge der Kneipp-Therapie bei Kreislauferkrankungen — Angina pectoris, venösen Durchblutungsstörungen (jeweils 2—3 Hauptreferate, anschließend Kurzreferate und Diskussion an den Vormittagen). Klinik der Magen-Darm-Krankheiten und Kneipp-Therapie — Klinik der Hepatopathien — Ulkustherapie, Kolitistherapie unter Berücksichtigung der physikalischen Medizin — Phytotherapie der Verdauungskrankheiten — Bioskopieprobleme bei Hepatopathien und spezielle Therapieerfahrungen bei Hepatitiden — Diätetik der Hepatopathien — Round-table-Gespräch zum Thema „Kneipp-Therapie bei akuten Erkrankungen" unter Mitwirkung von Kollegen und allen Kursisten. — Möglichkeiten der physikalischen Therapie bei Frauenkrankheiten — Kneipp-Therapie bei Frauenkrankheiten — Erfolgsberichte aus der Therapie der rheumatischen Erkrankungen — Neurozirkulatorische Dystonie — Pathologie der Zivilisation. — Nachmittags täglich praktische Kurse: Hydrotherapie, Diätetik (für Arztfrauen), Phytotherapie und manuelle Therapie (Massage etc.). — Praktikum (nach besonderer Anmeldung): Täglich morgens ein einleitender Vortrag z. B. Überblick über die Kneippschen Anwendungen, Verordnungspraxis und jeweils zu den praktischen Übungen die Erklärungen. Waschungen, Wickel, Güsse, Bäder werden untereinander und am Modell geübt, so daß gleichzeitig ein Kurerlebnis für die Teilnehmer vermittelt wird. — Anmeldungen an das Sekretariat des Kneippärztebundes e. V., Bad Wörishofen, Postfach 6.

— Die 123. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie findet vom 9.—10. Mai 1959 in Gießen unter dem Vorsitz von Prof. Dr. R. Kepp statt. Referate: Tillmann, Gießen: Fortpflanzungsprobleme in der Veterinärmedizin; H.-W. Vasterling, Göttingen: Zur Diagnostik und Therapie der männlichen Fortpflanzungsstörungen; Oehlert, Gießen: Zur Diagnostik und Therapie der weiblichen Fortpflanzungsstörungen. Anmeldungen von Vorträgen zu den Referaten und von freien Vorträgen an den Vorsitzenden Prof. Dr. R. Kepp, Gießen, Klinikstr. 28.

— 4. Internationale medizinische Filmfestspiele, Cannes, 17.—23. Mai 1959. Themen: a) Neuro-Psychiatrie, Neuro-Chirurgie; b) Psychische Hygiene. Die Bundesrepublik Deutschland kann sich mit vier Filmen beteiligen, die durch eine Jury der Deutschen Gesellschaft für Photographie ausgewählt werden. Letzter Einsendetermin: 15. März 1959. Anschrift: Deutsche Gesellschaft für Photographie e. V., Köln, Neumarkt 49.

Geburtstage: 75.: Obermedizinalrat Prof Dr. med. Heinrich Müller, Hon.-Prof. für Allgemeine Pathologie u. Pathol. Anatomie in der Med. Fakultät Mainz, am 8. Januar 1959. — **70.:** Der apl. Prof. für Röntgen-Physiologie Dr. med. Georg August Weltz in München am 16. März 1959.

— Der Verleger Dr. med. h. c. Bruno Hauff, Inhaber des Georg-Thieme-Verlages, erhielt anläßlich seines 75. Geburtstages am 16. Febr. 1959 folgende Auszeichnungen: Das Große Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland, die Würde eines Ehrendoktors der Medizin von der Med. Fakultät der Univ. Zürich, die Albrecht-von-Haller-Medaille von der Med. Fakultät der Univ. Göttingen u. die Plakette der Med. Fakultät der Univ. Frankfurt a. M. (Ehrlich-Weigert-Plakette).

— Dr. med. G. Sauer, Rothenburg, wurde der Oskar-Ursinus-Preis 1957 des deutschen Bundesverkehrsministers verliehen, den die Wissenschaftliche Gesellschaft für Luftfahrt e. V. und der Deutsche Aero-Club e. V. gemeinsam für die Vorschläge zur Unfallbeseitigung im Segelflug ausgeschrieben haben.

— Prof. Dr. med. L. Schönbauer, Wien, erhielt das Österreichische Ehrenzeichen für Wissenschaft und Kunst.

Hochschulnachrichten: Gießen: Prof. Dr. med. Robert Janker, Ordinarius f. Röntgenlogie u. Strahlenheilkunde an der Univ. Bonn, wurde von der Med. Fakultät die Würde eines Dr. med. h.c. verliehen. — Die Venia legendi wurde erteilt an: Dr. med. Joachim Drabe, Assistent an der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Dr. med. Horst Winter, Assistent an der Medizinischen und Nervenklinik, für Innere Medizin, Dr. med. Anton Grützner, Assistent an der Psychiatrischen und Nervenklinik, für Neurologie und Psychiatrie.

Göttingen: Dem wissenschaftl. Assistenten an der Chirurgischen Univ.-Klinik Dr. med. Rudolf Trompke wurde die Lehrbefugnis für Chirurgie und Urologie erteilt.

Köln: Von der Humboldt-Univ. Berlin wurde der Prof. für Innere Medizin Dr. med. Heinz Harald Hennemann, von der Univ. Kiel der Priv.-Doz. für Physiologie Dr. med. Dietrich Lübbers umhabilitiert.

Mainz: Die Vorschlagsliste der Med. Fakultät für die Besetzung des Lehrstuhls für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie lautete: primo loco Prof. Dr. Heinrich Bredt, Leipzig; secundo loco Prof. Dr. Wolfgang Rotter, Gießen; tertio loco Prof. Dr. Willy Maßhoff, Stuttgart. Berufen wurde Prof. Dr. Bredt, der den Ruf annahm.

München: Der apl. Prof. der Psychiatrie und Neurologie Dr. Heinz Dietrich (bisher Humboldt-Univ. Berlin) wurde umhabilitiert. — Dr. med. Dr. phil. Sebastian Karnbaum (wiss. Assistent an der Chir. Klinik) ist zum Priv.-Doz. ernannt worden.

Saarbrücken: Priv.-Doz. Dr. med. H. Witter, Oberarzt an der Univ.-Nervenklinik, ist zum Diätendoz. ernannt worden.

Tübingen: Der Ordinarius der Toxikologie, Prof. Dr. med. P. Pulewka, wurde für weitere fünf Jahre in die Weltgesundheitsorganisation berufen.

Würzburg: Priv.-Doz. Dr. R. Bilz von der Univ. Mainz hat einen Ruf auf den Lehrstuhl für Psychotherapie und Med. Psychologie erhalten und abgelehnt.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

ll-
ndet
Dr.
ngs-
gen:
gen;
hen
efe-
. R.

st-
uro-
des-
urch
ählt
sche

ül-
e in
Prof.
chen

Ge-
s am
kreuz
Würde
Univ.
t der
rank-

sinus-
, den
Deut-
besei-

Öster-

ker,
Bonn,
iehen.
e, As-
Ohren-
dizini-
Anton
klinik,

irurgi-
Lehr-

Innere
v. Kiel
s um-

etzung
atomie
lo loco
Willy
en Ruf

gie Dr.
nhabili-
ssistent

berarzt
en.
med. P.
dheits-

inz hat
Psycho-

en 23. —
varzhaupt,
n, Berlin.

zugspreis
es letzten
usw. nur
ntwortlich
Str. 26/28,
Münchner